

UNIVERSITÄT
BAYREUTH

Totalsynthese von Yahazunol und Untersuchungen zur Synthese von Siphonodictyal C

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Thorsten Laube
aus Heldritt / Bad Rodach

Bayreuth 2004

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigte Dissertation.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2000 bis März 2004 unter der Leitung von Prof. Dr. Karlheinz Seifert am Lehrstuhl Organische Chemie der Universität Bayreuth angefertigt.

Tag der Einreichung: 08. Juli 2004

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 22. Oktober 2004

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. K. Seifert 1. Gutachter

Prof. Dr. C. Unverzagt 2. Gutachter

Prof. Dr. K. Dettner

Prof. Dr. H. Alt

Prof. Dr. P. Strohrriegel Vorsitzender

Nicht alles, was Gold ist funkelet,
Nicht jeder, der wandert verlorn,
Das Alte wird nicht verdunkelt
Noch Wurzeln der Tiefe erfroren.
Aus Asche wird Feuer geschlagen,
Aus Schatten geht Licht hervor;
Heil wird geborstnes Schwert,
Und König, der die Krone verlor.

J.R.R. Tolkien, Herr der Ringe

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
2. Problemstellung und Lösungsstrategie	20
2.1 Retrosynthese von Yahazunol (1)	21
2.2 Retrosynthese von Siphonodictyal C (2)	22
3. Synthese der Drimane	23
3.1 Synthese von (\pm)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm)-3)	23
3.2 Racematspaltung	24
3.2.1 Racematspaltung mit α -Phenylethylamin	26
3.2.2 Racematspaltung mit (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Butandiol	27
3.2.3 Racematspaltung mit (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1,4-Di- <i>O</i> -benzylthreitol	29
3.2.4 Vergleich der beiden Arten der Racematspaltung	31
3.3 Synthese zweier bioaktiver Nordrimane	32
3.3.1 (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-9)	34
3.3.2 (+)-(8 <i>S</i>)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-12)	36

3.4	Untersuchungen zur Synthese von	
	(±)-(8<i>R</i>,<i>S</i>)-Drim-9,11-en-8-ol ((±)-13) und	
	(±)-(8<i>S</i>,<i>R</i>)-Drim-9,11-en-8-ol ((±)-14)	39
3.4.1	Umsatz mit Dimethylsulfoxoniummethyld	40
3.4.2	Umsatz mit Dimethylsulfoniummethyld	42
3.4.3	Umsatz mit Methyllithium	42
4.	Untersuchungen zur Synthese von	
	Siphonodictyal C (2)	45
4.1	Erzeugung der <i>endo</i>-cyclischen Doppelbindung	45
4.1.1	Umlagerung mit Wasserstoff	46
4.1.2	Umlagerung mit Lewis-Säure	48
4.1.3	Isozonarolsynthese nach Welch	50
4.2	(±)-Albicanol ((±)-20) aus (±)-11-Hydroxy- 12-nordriman-8-on ((±)-6)	51
4.3	(±)-Drimenal ((±)-24)	52
4.4	Synthese des Aromaten	53
4.4.1	Formylierung vor der Kupplung	53
4.4.2	Brom-Lithium-Austausch	54
4.4.3	TBDMS-Schutzgruppe	55
4.4.4	Ph ₂ CH ₃ Si-Schutzgruppe	57
4.4.5	MEM-Schutzgruppe	58
4.5	(±)-5-(7'-Drimen-11'-yl)-2,3-methylendioxy-6- methoxybenzaldehyd ((±)-29)	59

4.6	Abspaltung der Schutzgruppen	62
4.7	Weitere Schutzgruppen	63
4.8	Neue Struktur von Siphonodictyal C	65
5.	Synthese von Yahazunol	69
5.1	Erste Yahazunolsynthese	66
5.2	1,4-Addition unter Verwendung von Methylschutzgruppen	67
5.2.1	Chemie der Cuprate	67
5.2.2	(+)-Zonaroldimethylether ((+)- 32)	69
5.2.3	(+)-Yahazunoldimethylether ((+)- 34)	72
5.2.4	Zonarol ((+)- 36)	74
5.2.5	Reaktion von Zonarol ((+)- 36) mit MCPBA	75
5.2.6	(+)-Zonaroldibenzylether ((+)- 39)	76
5.3	1,4-Addition unter Verwendung von Benzylschutzgruppen	77
5.4	Vergleich der einzelnen Routen	78
5.5	Yahazunol (1)	80
5.5.1	Epoxidierung	80
5.5.2	Abspaltung der Schutzgruppen	81
5.6	Biotests	82

6. Experimenteller Teil	83
6.1 Materialien und Methoden	83
6.2 Racematspaltung von (±)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((±)-3) mit Hilfe von (-)-(2<i>R</i>,3<i>R</i>)-2,3-Butandiol	87
6.2.1 8,8-(2',3'-Butandioxy)-12-nordriman-11-säuremethylester (4a,b)	87
6.2.2 8,8-(2',3'-Butandioxy)-12-nordriman-11-ol ((-)- 5a , (-)- 5b))	88
6.2.3 (-)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol ((-)- 6)	90
6.2.4 (+)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol ((+)- 6)	91
6.3 Racematspaltung von (±)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((±)-3) mit Hilfe von (2<i>S</i>, 3<i>S</i>)-1,4-Di-<i>O</i>-benzylthreitol	92
6.3.1 8,8-(1',4'-Dibenzylloxy-2',3'-butandioxy)-12-nordriman-11-säuremethylester (7a,b)	92
6.3.2 8,8-(1',4'-Dihydroxy-2',3'-butandioxy)-12-nordriman-11-säuremethylester ((+)- 8a , (-)- 8b)	93
6.3.3 (-)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((-)- 3)	95
6.3.4 (+)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((+)- 3)	96
6.4 Synthese von 11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on	97
6.4.1 (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)- 9)	97
6.4.2 (-)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((-)- 9)	98
6.5 Synthese von (+)-(8<i>S</i>)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-12)	98

6.5.1	(+)-(8 <i>S</i>)-8-Hydroxy-12-nordriman-11-säuremethylester ((+)- 10)	.. 98
6.5.2	(+)-(8 <i>S</i>)-12-Nordriman-8,11-diol ((+)- 11)	100
6.5.3	(+)-(8 <i>S</i>)-12-Nordriman-8,11-diol ((+)- 11) direkt aus (–)- 3	101
6.5.4	(+)-(8 <i>S</i>)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)- 12)	102
6.6	Darstellung von (+)-12-Nordrim-9,11-en-8-on ((+)-15)	
	und Einführung der 12-Methylgruppe	103
6.6.1	(+)-12-Nordrim-9,11-en-8-on ((+)- 15)	103
6.6.2	(±)-2(1 <i>H</i>) Naphthalinon,octahydro-1,1-ethylen-5,5,8a-trimethyl- (4aβ,4aα,8aα,8aβ) ((±)- 16)	105
6.6.3	(±)-2 Naphthalinol,decahydro-1,1-ethylen-5,5,8a-trimethyl- (2β,2α,4aβ,4aα,8aα,8aβ) ((±)- 17)	106
6.7	Synthese von geschütztem Siphonodictyal C ((±)-29)	107
6.7.1	(±)-Albicansäuremethylester ((±)- 18)	107
6.7.2	(±)-Drim-7-en-11-säuremethylester ((±)- 19)	108
6.7.3	(±)-Albicanol ((±)- 20)	109
6.7.4	(±)-Albicanol ((±)- 20) aus (±)- 23	110
6.7.5	(±)-Drim-7-en-11-ol ((±)- 21)	111
6.7.6	(±)-Drim-7-en-11-ol ((±)- 21) aus (±)- 20	112
6.7.7	(±)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol-THP-ether ((±)- 22)	113
6.7.8	(±)-Albicanol-THP-ether ((±)- 23)	114
6.7.9	(±)-Drim-7-en-11-al ((±)- 24)	115
6.7.10	(±)-6-(11'-Hydroxy-7'-drimen-11'-yl)-3,4-methylenedioxyphenol- MEM-ether (25a,b)	116
6.7.11	(±)-6-(7'-Drimen-11'-yliden)-3,4-methylenedioxy-2,4- cyclohexadienon ((±)- 26)	117
6.7.12	(±)-6-(7'-Drimen-11'-yl)-3,4-methylenedioxyphenol ((±)- 27)	118
6.7.13	(±)-6-(7'-Drimen-11'-yl)-3,4-methylenedioxyanisol ((±)- 28)	120

6.7.14	(±)-5-(7'-Drimen-11'-yl)-2,3-methylenedioxy-6-methoxybenzaldehyd ((±)- 29)	121
6.8	Darstellung von Yahazunol (1)	123
6.8.1	(-)-11-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-8-acetoxy-12-nordrim-8,9-en ((-)- 30)	123
6.8.2	(+)-11-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-8-oxo-12-nordriman ((+)- 31)	124
6.8.3	(+)-Zonaroldimethylether ((+)- 32)	126
6.8.4	(8 <i>R,S</i>)-8,12-Epoxyzonaroldimethylether (33a,b)	128
6.8.5	(+)-Yahazunoldimethylether ((+)- 34) und (-)-8-Epiyahazunoldimethylether ((-)- 35)	129
6.8.6	Zonarol ((+)- 36)	131
6.8.7	(-)-11-(2',5'-Dibenzyloxyphenyl)-8-acetoxy-12-nordrim-8,9-en ((-)- 37)	133
6.8.8	11-(2',5'-Dibenzyloxyphenyl)-8-oxo-12-nordriman ((+)- 38)	135
6.8.9	(+)-Zonaroldibenzylether ((+)- 39)	136
6.8.10	(+)-Zonaroldibenzylether ((+)- 39) via (+)- 36	138
6.8.11	(8 <i>R,S</i>)-8,12-Epoxyzonaroldibenzylether (40a,b)	138
6.8.12	(+)-Yahazunoldibenzylether ((+)- 41) und (-)-8-Epiyahazunoldibenzylether ((-)- 42)	139
6.8.13	Yahazunol (1)	142
6.9	Darstellung der Aromaten	144
6.9.1	2-Brom-p-hydrochinondibenzylether (43)	144
6.9.2	6-Bromsesamol (44)	145
6.9.3	Sesamol-MEM-ether (45)	146
6.9.4	6-Bromsesamol-MEM-ether (46) aus 44	147
6.9.5	6-Bromsesamol-MEM-ether (46) aus 45	148
6.9.6	Sesamol-TBDMS-ether (47)	148

6.9.7	6-Bromsesamol-TBDMS-ether (48)	149
6.9.8	6-Bromsesamol-TBDMS-ether (48) aus 44	150
6.9.9	Pyridin-2,6-dicarbonsäure-N-oxid (49)	150
7.	Zusammenfassung	151
8.	Summary	157
9.	Literaturverzeichnis	163
10.	Veröffentlichungen	167
11.	Dank	168
12.	Erklärung	169

Abkürzungsverzeichnis

δ	: chemische Verschiebung in ppm
α_D	: spezifischer Drehwert
abs.	: absolut
Ac	: Acetat
AIDS	: Acquired Immune Defect Syndrome
Bn	: Benzyl
bs	: breites Singulett (NMR)
CAN	: Cer(IV)-ammoniumnitrat
COSY	: Correlated Spectroscopy
DC	: Dünnschicht-Chromatographie
d	: Dublett (NMR)
dd	: dupliziertes Dublett (NMR)
DIBAL-H	: Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	: 4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMC	: Dimethylcarbonat
DMF	: Dimethylformamid
DMS	: Dimethylsulfat
E	: Diethylether
EE	: Ethylacetat
EtOH	: Ethanol
H	: Hexan
h	: Stunden
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	: Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	: Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
HRMS	: hochauflösende Massenspektroskopie
IR	: Infrarotspektroskopie
J	: Kopplungskonstante, angegeben in Hertz
Lsg.	: Lösung
Lsm.	: Lösungsmittel
M	: molar

m	: Multiplett (NMR)
MEM	: Methoxy-ethoxy-methyl
MCPBA	: m-Chlorperbenzoesäure
Me	: Methyl
MeCN	: Acetonitril
MeOH	: Methanol
min	: Minuten
ml	: Milliliter
MPLC	: Mitteldruck-Flüssigkeits-Chromatographie
MS	: Massenspektroskopie
P	: Pentan
PCC	: Pyridiniumchlorochromat
PPTS	: Pyridinium-p-toluolsulfonat
PTS	: p-Toluolsulfonsäure
R _f	: Retentionsfaktor (DC)
RF	: Rückfluss
RP	: reverse Phase (Chromatographie)
RT	: Raumtemperatur
RV	: Rotationsverdampfer
s	: Singulett (NMR)
Schmp.	: Schmelzpunkt
TBDMS	: t-Butyl-dimethyl-silyl
TBME	: t-Butyl-methyl-ether
TFA	: Trifluoressigsäure
THF	: Tetrahydrofuran
THP	: Tetrahydropyranyl
TMEDA	: N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin

1. Einleitung

Biologisch aktive Naturstoffe bilden seit Jahrtausenden eine Grundlage für die Behandlung von Krankheiten aller Art. Es ist bekannt, dass bereits im alten Ägypten Heilpflanzen und pflanzliche Arzneien zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt wurden. Durch die Überlieferungen um ihre Herkunft und ihre Wirkung wurde die heutige Medizin entscheidend beeinflusst. In Verbindung mit den modernen Methoden der Synthese und Wirkstofftestung eröffnet sich ein schier unerschöpfliches Reservoir an pharmakologisch interessanten Verbindungen.

Vor allem das Gebiet der marinen Organismen hat sich als lohnend erwiesen [1], weil in diesem Bereich viele neue Verbindungen gefunden wurden, die interessante pharmakologische Wirkungen besitzen [2].

Marine Naturstoffe gehören zu Stoffklassen wie Polyketiden, Terpenen, Alkaloiden und Peptiden. Zusätzlich treten noch viele weitere interessante Molekülstrukturen auf, wie z.B. makrocyclische Lactone, ungewöhnliche Steroide [1] oder mehrfach halogenierte Aromaten, die durch Metabolisierung der im Meerwasser enthaltenen Halogenide entstehen [1].

Sesquiterpenchinone bzw. -hydrochinone [3], die aus einem bicyclischen Sesquiterpenteil und einem Chinon- bzw. Hydrochinonteil bestehen, gehören zu einer weiteren großen Gruppe mariner Naturstoffe. Einige Vertreter dieser Substanzklasse sind in Abb. 1.1 dargestellt.

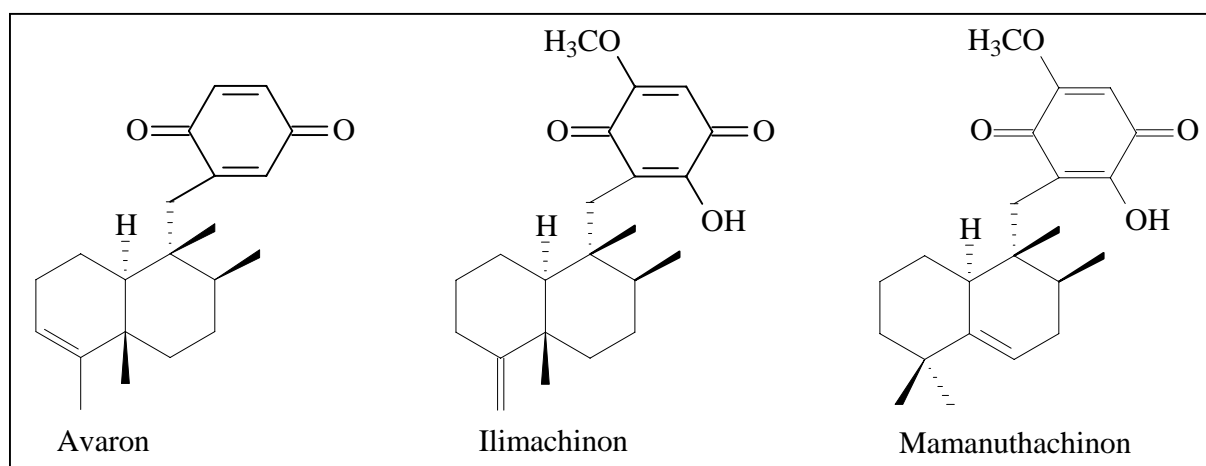


Abb. 1.1: Beispiele für Sesquiterpenchinone

Verbindungen dieses Typs zeigen interessante biologische Wirkungen:

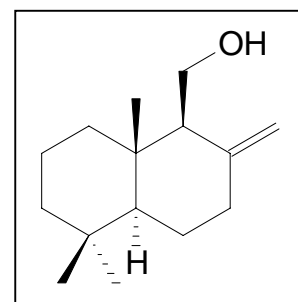
Avaron inhibiert die reverse Transkriptase des HIV-1 Virus [4]. Dies führt zu einer Inhibierung der Replikation des Virus, d. h. die Vermehrung der AIDS-Viren wird unterdrückt. Weiterhin wirkt es zytoprotektiv auf nichtinfizierte T-Helferzellen. Ilimachinon besitzt ein besonders breites Wirkungsspektrum, welches von Immunmodulation, Inhibierung der Tubulin-Polymerisation [5] und Unterbrechung des Proteintransports am Golgi-Apparat [6] bis hin zur Hemmung der Rnase-H-Funktion der HIV-1 reversen Transkriptase [7] reicht. Mamanuthachinon [8] wirkt toxisch gegen humane Dickdarm-Tumorzellen [9].

Isoliert wurden viele dieser Verbindungen aus marinen Schwämmen bzw. Algen. Schwämme findet man sowohl in flachen, küstennahen Gewässern als auch in tieferen Meeresregionen. Sie produzieren, wie viele marine Invertebraten, eine Vielzahl chemischer Verbindungen, die zur Verteidigung und zum Schutz des besiedelten Territoriums dienen [4]. Die Biosynthese dieser Verbindungen wird von symbiotisch in dem Schwammkörper lebenden Mikroorganismen übernommen [10]. Untersuchungen haben gezeigt, dass etwa die Hälfte der Biomasse eines solchen Schwammes aus artfremdem Zellmaterial bestehen kann [11]. Dies erklärt auch die meist hohe Zytotoxizität dieser Naturstoffe: Die Mikroorganismen verteidigen so den Lebensraum im Inneren des Schwammes gegen eindringende konkurrierende Mikroorganismen. Darüber hinaus wird der Schwamm vor Fraßfeinden geschützt.

Auch Meeresalgen werden nicht von anderen Meeresorganismen überwachsen; es liegt deshalb nahe, dass auch sie über ähnliche Abwehrmechanismen verfügen.

Während die Biogenese der Sesquiterpenarene noch nicht vollständig geklärt ist, so ist die Biosynthese der zugrunde liegenden Sesquiterpene, der Drimane, schon seit längerer Zeit bekannt [12]. Drimane, die ein trans-Dekalingerüst besitzen [13], kommen in der Natur sehr häufig vor. Ein einfaches Beispiel für ein Driman ist das aus so verschiedenen Lebewesen wie Lebermoosen [14] [15] oder marinen Invertebraten [16] isolierte (+)-Albicanol (siehe Abb. 1.2).

Abb. 1.2: (+)-Albicanol als einfaches Beispiel für ein Driman.



Die alternative Bezeichnung für Albicanol, γ -Bicyclofarnesol, deutet die Biosynthese des Drimangerüsts an, die ausgehend von Acetyl-Coenzym A - über Isopentenylpyrophosphat bzw. Dimethylallylpyrophosphat durch Verknüpfung von drei C5-Bausteinen zum Farnesylpyrophosphat führt [17], von dem alle Sesquiterpene abstammen (siehe Abb. 1.3).

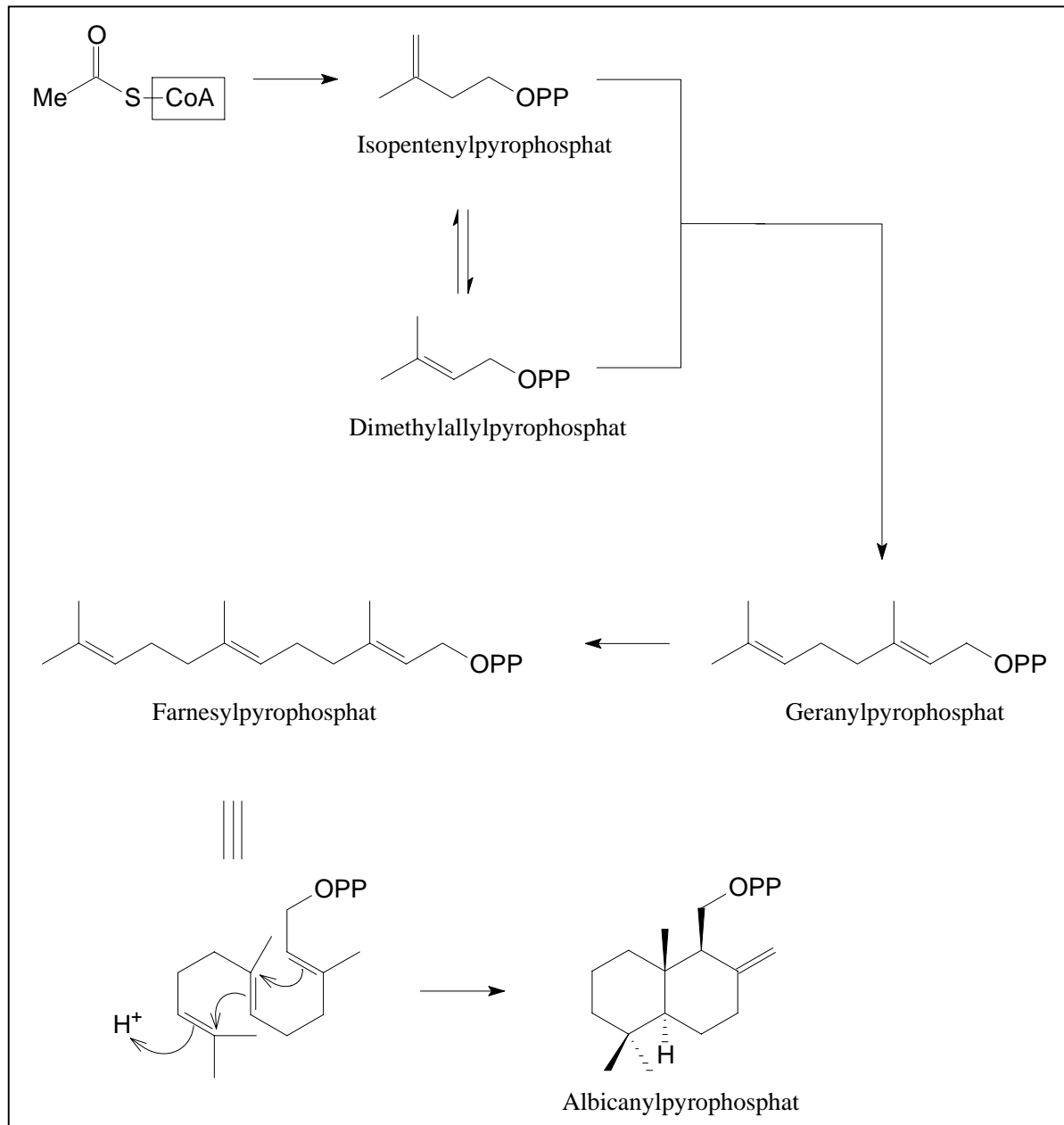


Abb. 1.3: Die Biosynthese des Drimangrundgerüsts ausgehend von Acetyl-CoA

Durch den elektrophilen Angriff eines Protons auf die Doppelbindung an der Kopf-Position von Farnesylpyrophosphat beginnt die Cyclisierung, deren Stereospezifität durch Cyclasen gesteuert wird.

Zur Wirkungsweise der Sesquiterpenchinone gibt es in der Literatur mehrere Hypothesen. In Analogie zum Reaktionsmechanismus der Thymidylat-Synthase oder der DNA-Methyl-Transferase wurde eine Michael-Addition von Nukleophilen (z.B. Cystein-Resten) an das α,β -ungesättigte System der Chinone angenommen [18]. Dadurch wären die beteiligten Reste im entstandenen Produkt blockiert und könnten ihre biologische Funktion nicht mehr erfüllen. Durch in vitro-Tests konnte gezeigt werden, dass die Substituenten am Chinon-System für die Wirkung einer Substanz eine entscheidende Rolle spielen [7] [19]. Es ist außerdem denkbar, dass das hohe oxidative Potential der Chinone zu einem Funktionsverlust einzelner Proteine führen kann [20].

Zwei interessante Sesquiterpenhydrochinone sind Yahazunol (**1**) und Siphonodictyal C (**2**) (siehe Abb. 1.4). Beide Verbindungen besitzen ein Driman-Gerüst und einen Hydrochinonteil als Seitenkette, der im Falle des Siphonodictyals C (**2**) eine zusätzliche Aldehyd- und Hydroxy-Gruppe enthält.

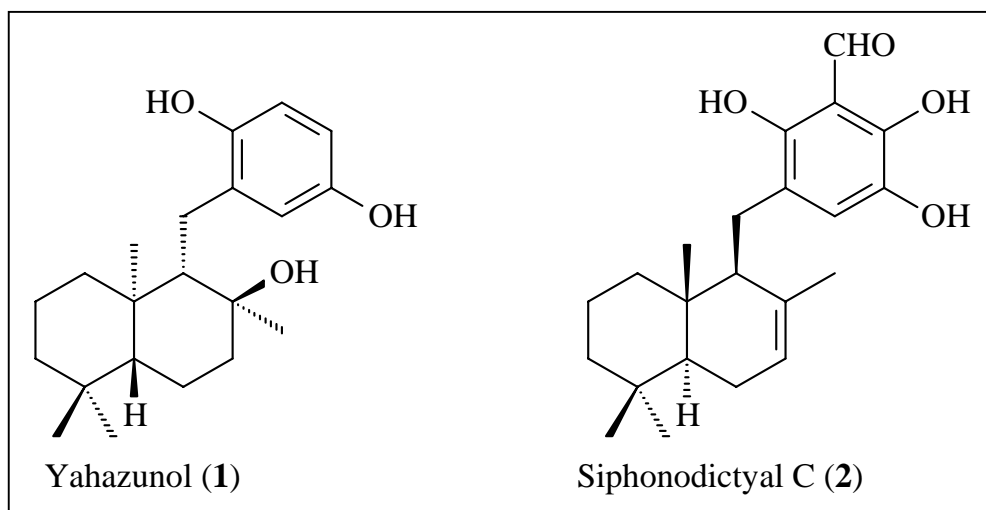


Abb. 1.4: Strukturen von Yahazunol (**1**) und Siphonodictyal C (**2**)

Die Bezifferung der Kohlenstoff-Atome im Sesquiterpenteil entspricht der Driman-Nomenklatur [13]; die Hydrochinoneinheit wird als Seitenkette aufgefasst und die C-Atome von 1' bis 6' nummeriert (siehe Abb. 1.5).

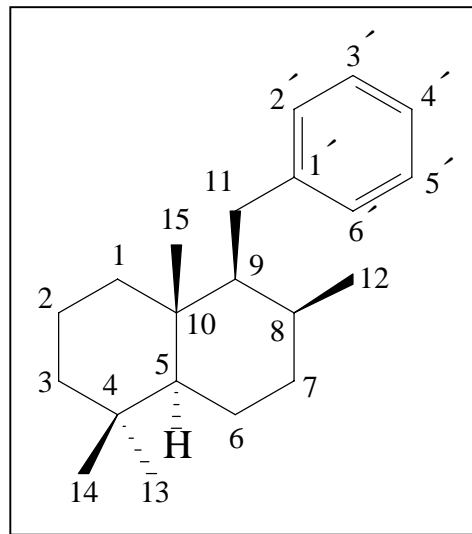


Abb. 1.5: Nummerierung der Sesquiterpenarene

Yahazunol (**1**) wurde aus der Braunalge *Dictyopteris undulata* Okamura (siehe Abb. 1.6) in 0,008 % Ausbeute isoliert [21].



Abb. 1.6: Die Braunalge *Dictyopteris undulata* Okamura

Neben Yahazunol enthält diese Braunalge noch weitere interessante Sesquiterpenarene (siehe Abb. 1.7).

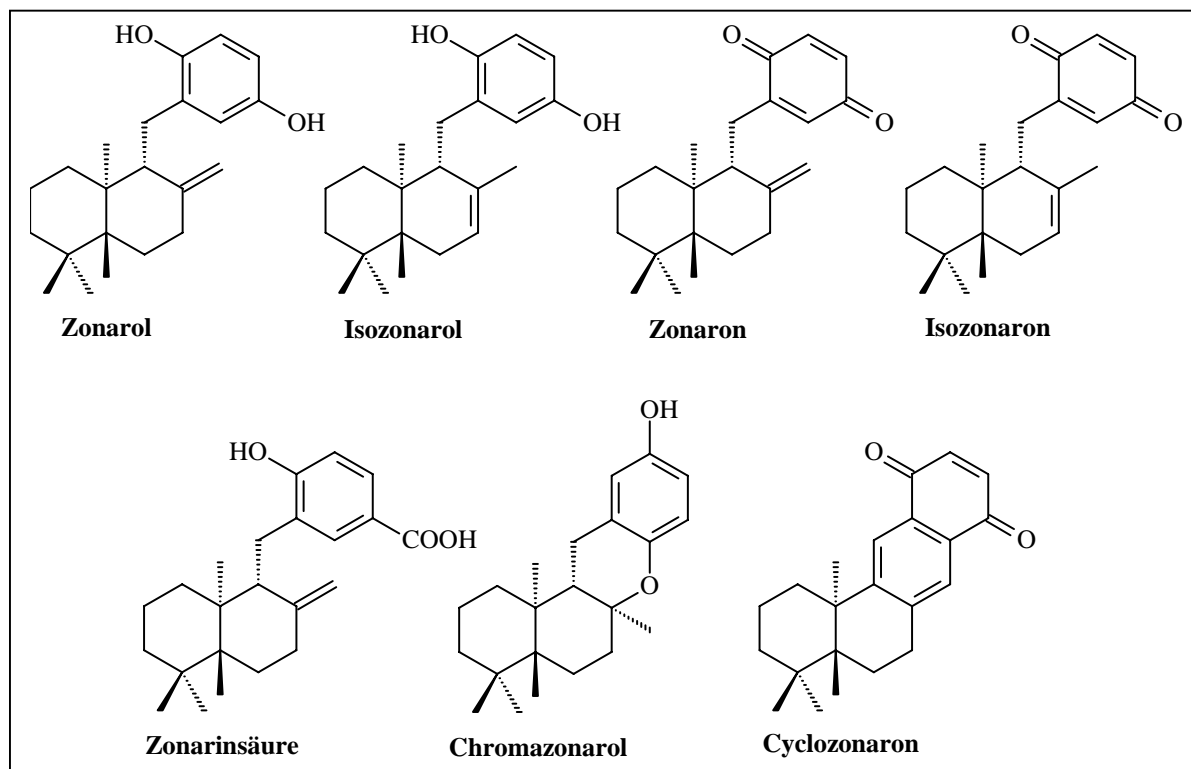


Abb. 1.7: Weitere Sesquiterpenarene aus der Braunalge *Dictyopteris undulata* Okamura

So zeigt z.B. Zonarol fungizide Aktivität gegenüber pathogenen Pilzen [22]. Zonaron, Isozonaron, Zonarol, Isozonarol und Zonarinsäure wirken als Fraßgift gegenüber dem Fisch Zahnkärpfling [23]. Cyclozonaron, Zonaron, Isozonaron, Zonarol, Isozonarol und Chromazonarol besitzen fraßabschreckende Wirkung gegenüber jungen Seeohrmuscheln [24].

Die Konfiguration des Drimangerüsts von Yahazunol (**1**) wurde durch Abbaureaktionen und Vergleich mit Zonarol bestimmt. Durch Epoxidierung der exocyclischen Doppelbindung des Zonarols und anschließende Reduktion des Epoxids mit LiAlH_4 kam man zu dem Schluss, dass die Methylgruppe am C-8 des Yahazunols (**1**) eine axiale Konfiguration aufweisen sollte.

Siphonodictyal C (2) wurde erstmals aus dem karibischen Bohrschwamm *Siphonodictyon coralliphagum* in 0,11 % Ausbeute isoliert [25] (siehe Abb. 1.8).



Abb. 1.8: Der marine Bohrschwamm *Siphonodictyon coralliphagum* [26]

In Abb. 1.8 sieht man die oliv-farbene Koralle, die mit gelben „Kaminen“ bedeckt ist. Diese „Kamine“ sind die Austrittsöffnungen des Bohrschwamms *Siphonodictyon coralliphagum* mit deren Hilfe er Nahrung aus dem Meer aufnimmt und Abfallprodukte abgibt. Neben Siphonodictyal C (2) enthält dieser Bohrschwamm noch andere interessante Sesquiterpenarene (siehe Abb. 1.9).

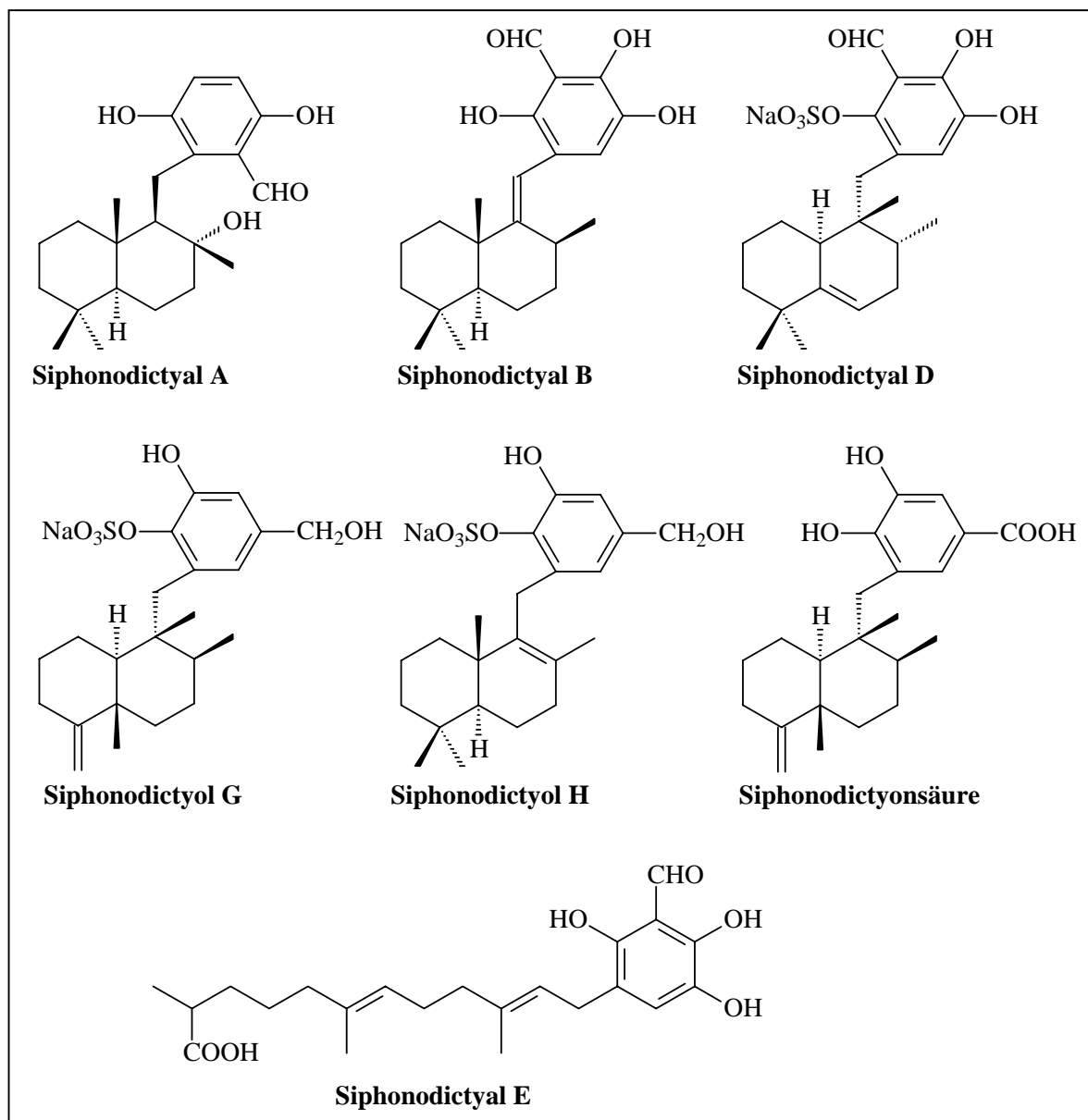


Abb. 1.9: Weitere Sesquiterpenarene aus dem Bohrschwamm *Siphonodictyon coralliphagum*

Die relative Konfiguration des Drimangerüsts in Siphonodictyal C (**2**) wurde durch Vergleich der NMR-Daten mit denen von Isozonarol bestimmt.

Sowohl Yahazunol (**1**) als auch Siphonodictyal C (**2**) besitzen antimikrobielle Eigenschaften. Weiterhin inhibiert Siphonodictyal C (**2**) das Wachstum von *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und des marinen Bakteriums *Vibrio anguillarum*. Zusätzlich ist Siphonodictyal C (**2**) als Sekundärmetabolit bei der Inhibierung des Korallenwachstums beteiligt. Damit kann der Schwamm nicht von Korallen-Polypen überwachsen und von der Meerwasserzufuhr und den darin enthaltenen Nahrungspartikeln abgeschnitten werden.

2. Problemstellung und Lösungsstrategie

Ziel der vorliegenden Arbeit war vorrangig die Synthese der beiden Sesquiterpenhydrochinone Yahazunol (**1**) und Siphonodictyal C (**2**).

Retrosynthetisch betrachtet lassen sich Sesquiterpenarene durch die Reaktion eines Aldehyds mit einem lithiierten Aromaten aufbauen (siehe Abb. 2.1).

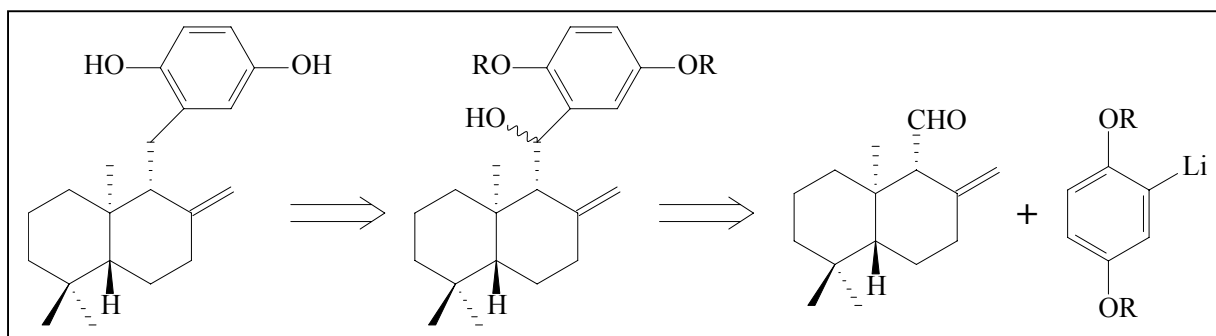


Abb. 2.1: Retrosynthese von Sesquiterpenarenen am Beispiel von Zonarol

Denkbar wären weiterhin auch die Grignardreaktion (Aryl-Mg-X) oder die Alkylierung eines Arylcuprats mit einem Drimanyliodid.

Bedingt durch den Umsatz mit metallorganischen Verbindungen und den drastischen Bedingungen der benzylichen Desoxygenierung (Li in flüssigem NH_3) ist man bei der Wahl der Schutzgruppen eingeschränkt, vor allem auch deshalb, da z.B. von der Methylgruppe bekannt ist, dass sie sich nur schwer wieder entfernen lässt. Aus diesen Gründen sollte nach alternativen Kupplungsmethoden Ausschau gehalten werden bzw. sollten die bisherigen Methoden entsprechend variiert werden.

Neben der Darstellung der Sesquiterpenarene war die Synthese sowohl der zwei aus dem marinen Schwamm *Dysidea* sp. erhaltenen Nordrimane (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-**9**) und (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**) (siehe Abb. 3.8, S. 33) als auch der beiden Drimene (+)-(8*R*)-Drim-9,11-en-8-ol ((+)-**13**) und (-)-(8*S*)-Drim-9,11-en-8-ol ((-)-**14**) (siehe Abb. 3.12, S. 39) Ziel dieser Arbeit. Für die Herstellung von Drimanen stellen (-)- und (+)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester (siehe Abb. 2.2) sehr gute Synthone dar.

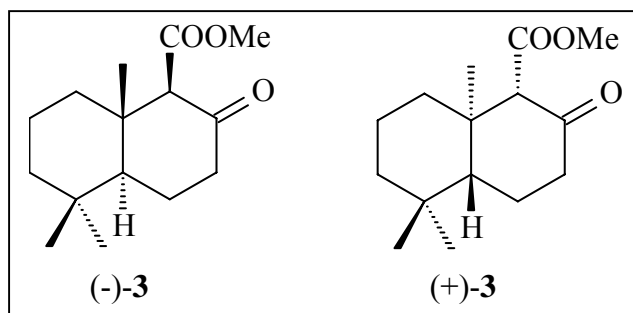


Abb. 2.2: (-)- und (+)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester als Synthon für
Drimansynthesen

Allerdings war es bisher nicht möglich die beiden Enantiomere von **3** zu trennen. Aus diesem Grund wurde nach einer Möglichkeit gesucht, das Racemat von (\pm)-**3** zu spalten.

2.1 Retrosynthese von Yahazunol (**1**)

Retrosynthetisch lässt sich Yahazunol (**1**) auf Zonarol ((+)-**33**) zurückführen (siehe Abb. 2.3).

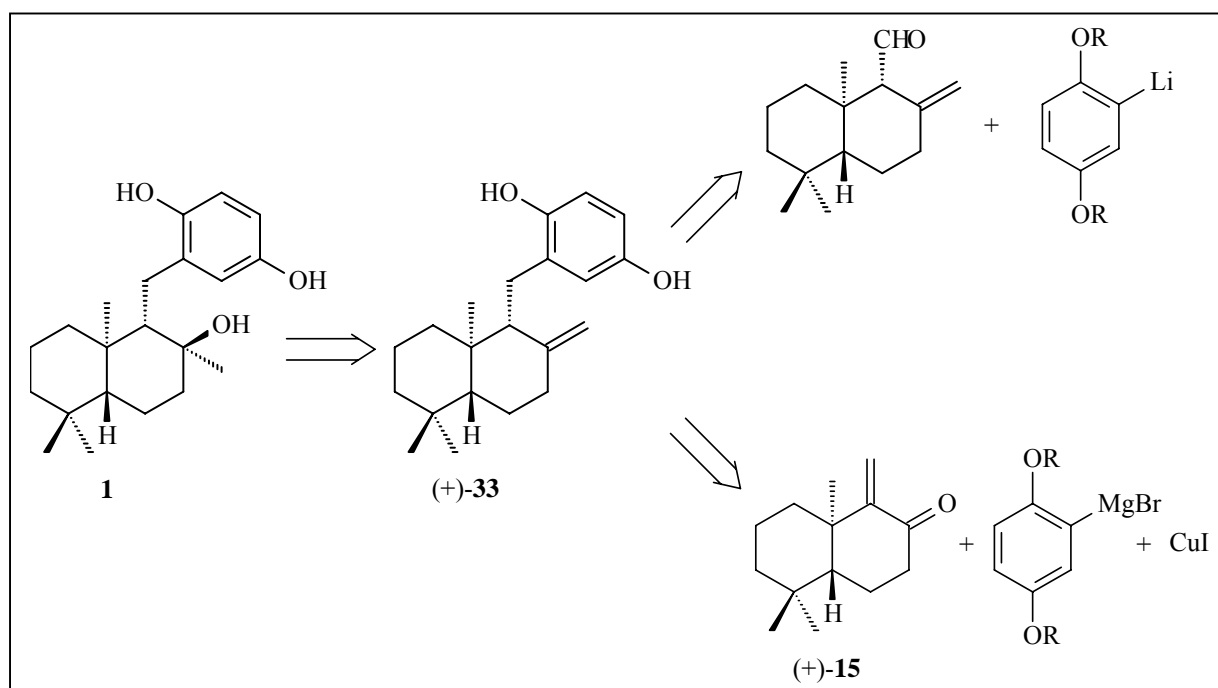


Abb. 2.3: Retrosynthese von Yahazunol (**1**)

Zonarol ((+)-**33**) kann prinzipiell auf zwei Arten hergestellt werden. Entweder durch Reaktion eines Aldehyds (Albicanal) mit einem lithiierten Aromaten oder durch eine Michael-Addition

eines α,β -ungesättigten Ketons mit einem Cuprat. Für die Synthese von Yahazunol (**1**) sollte die 1,4-Addition näher untersucht werden.

2.2 Retrosynthese von Siphonodictyal C (**2**)

Bei der Retrosynthese von Siphonodictyal C (**2**) (siehe Abb. 2.4) stellen sich zwei Fragen:

1. Kann die Doppelbindung in Pos. 7,8 auf der Stufe des Sesquiterpenarens eingeführt werden?
2. Ist die Formylierung vor der Kupplung möglich?

Wäre Frage **1** mit ja zu beantworten, so ließe sich Siphonodictyal C (**2**) auch über eine 1,4-Addition herstellen. Ansonsten bliebe nur der Umsatz von (\pm)-Drimenal ((\pm)-**24**) mit einem lithiierten Aromaten. Die Antwort auf Frage **2** sollte die Synthese eines entsprechenden Aromaten und die Kupplung mit einem Aldehyd zeigen.

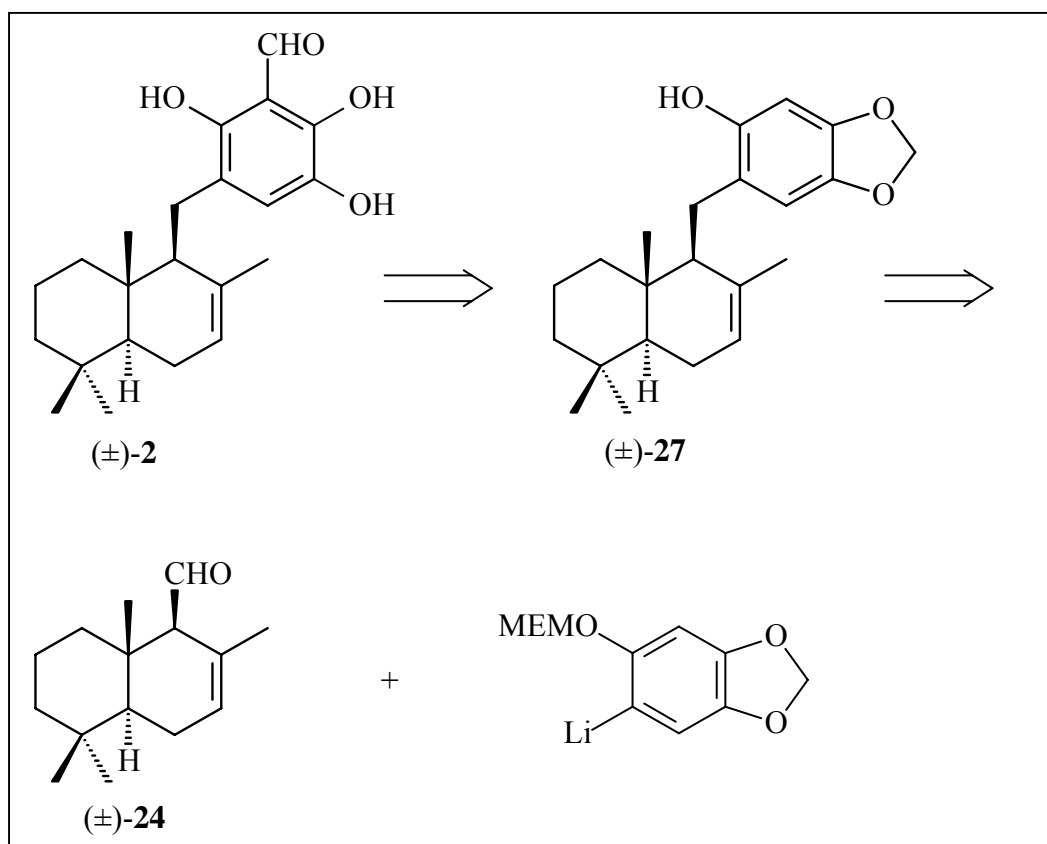


Abb. 2.4: Retrosynthese von Siphonodictyal C (**2**)

3. Synthese der Drimane

3.1 Synthese von (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-**3**)

Die Synthese von (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-**3**) geht aus von β -Ionon und folgt der aus der Literatur bekannten Route [27] [28], wurde jedoch von J. Schröder [29] an einigen Stellen deutlich verbessert. Abb. 3.1 gibt einen Überblick über die Reaktionssequenz.

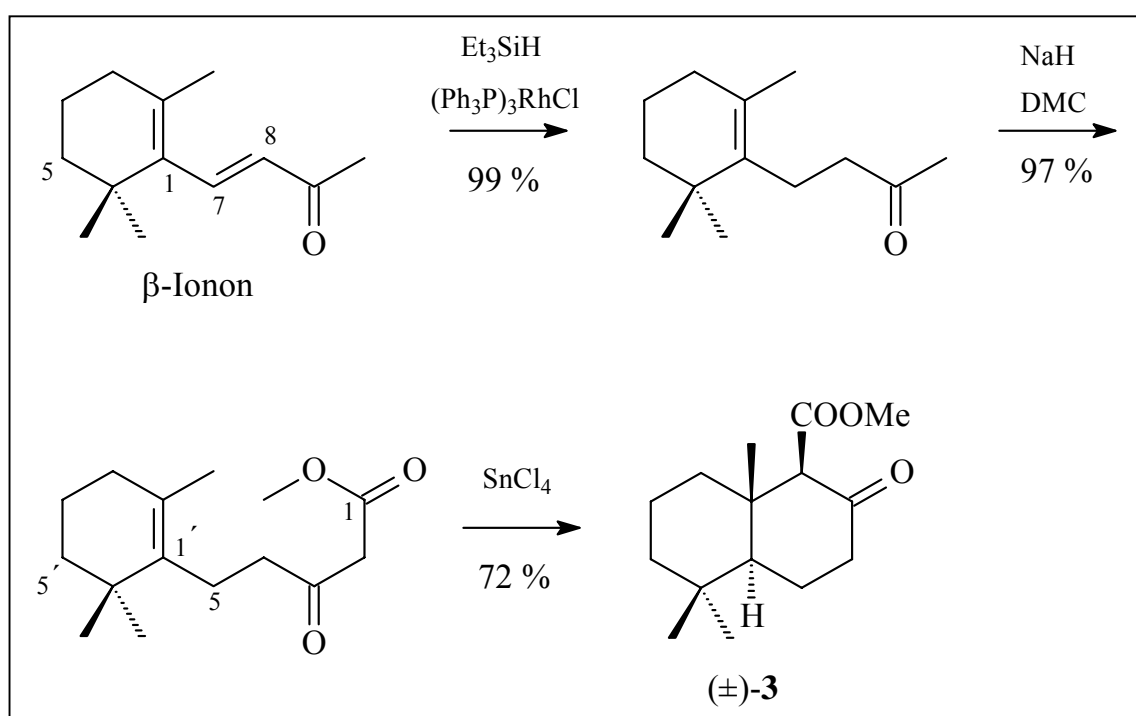


Abb. 3.1: Synthese von (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-**3**) ausgehend von β -Ionon

Das Ausgangsmaterial β -Ionon wurde dabei im ersten Schritt regioselektiv in Pos. 7,8 mit Hilfe von Triethylsiliziumhydrid und Triphenylphosphinrhodiumchlorid hydriert. Die anschließende Claisen-Kondensation mit Dimethylcarbonat (DMC) lieferte 5-(2',6',6'-Trimethylcyclohex-1'-en-1'-yl)-3-oxopentansäuremethylester. Die nachfolgende Cyclisierung unter Lewis-sauren Bedingungen ergab den bicyclischen (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-**3**). Die Verbindung (±)-**3** ist vielseitig einsetzbar und stellt den Ausgangspunkt vieler weiterer Naturstoffsynthesen dar.

3.2 Racematspaltung

Für die pharmakologische Wirkung von Naturstoffen bzw. Medikamenten ist manchmal nur ein Enantiomer verantwortlich. Die Wirksamkeit des anderen Enantiomers kann dabei von weniger wirksam über komplett unwirksam bis hin zu schwer gesundheitsschädigend reichen. Im Fall des Schlafmittels Contergan zeigen beide Enantiomere des Thalidomids (siehe Abb. 3.2) die gleiche sedative Wirkung, das S-Enantiomer besitzt aber auch eine teratogene Wirkung, die für die Missbildung von ungeborenen Kindern im Mutterleib verantwortlich war [30]. Die Einnahme des (*R*)-(+)-Thalidomids würde allerdings nichts verändern, weil nach ca. 8 Stunden Racemisierung eintritt.

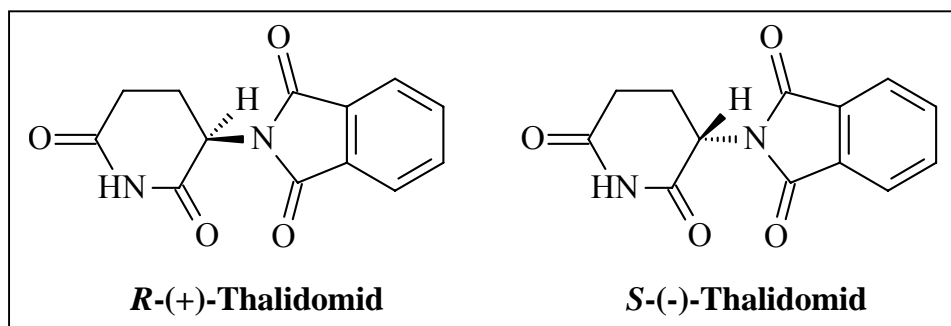


Abb. 3.2: Enantiomere des Thalidomids

Um die Wirkung eines Stoffes, der auf synthetischem Weg hergestellt wurde, genau analysieren zu können, muss man in der Lage sein, den Stoff enantiomerenrein zu erhalten. Aus diesem Grund wird sich jeder Chemiker, der sich mit der Synthese von Naturstoffen befasst, früher oder später Gedanken über die Beschaffung von chiralem Material machen müssen.

Prinzipiell gibt es dazu drei Möglichkeiten:

- a) die klassische Racematspaltung
- b) den Abbau von Naturstoffen
- c) eine Synthese mit Hilfe von chiraler Induktion

Bei der chiralen Induktion setzt man bei der Synthese beispielsweise einen chiralen Hilfsstoff zu, der an der eigentlichen Reaktion nur insofern teilnimmt, als dass er seine chirale Information im Übergangszustand mit einbringt und somit die Bildung eines Enantiomers bevorzugt wird. Beim Abbau von Naturstoffen geht man von einer Verbindung aus, die die

Natur schon enantiomerenrein liefert und formt diese durch geschickte Reaktionen so um, dass man sie als Vorstufe für die eigene Synthese verwenden kann. Die Racematspaltung ist wohl die älteste Methode, um eine Verbindung in enantiomerenreiner Form zu erhalten. Hierzu wird ein racemisches Gemisch auf chemischem Weg mit einer optisch aktiven Substanz umgesetzt. Das so erhaltene Diastereomergemisch kann jetzt entweder durch Kristallisation oder durch Chromatographie getrennt werden. Durch Abspalten der optisch aktiven Substanz erhält man die Ausgangsverbindung, jetzt allerdings enantiomerenrein, wieder zurück. In den letzten Jahren hat sich eine weitere Form der Racematspaltung etabliert. Hierbei bedient man sich der Hilfe von Enzymen bzw. Bakterien. Enzyme sind meist in der Lage nur ein Enantiomer umzusetzen, während das andere in der ursprünglichen Form erhalten bleibt. Ohne Zweifel ist der Weg der chiralen Induktion sehr elegant, doch wenn die Reaktion das gewünschte Enantiomer nicht in sehr hoher Reinheit liefert, kommt man um eine weitere Racematspaltung nicht herum. Durch den Abbau von Naturstoffen hat man zwar von Beginn an nur ein Enantiomer vorliegen, jedoch tritt oft der Fall ein, dass man für das herzustellende Molekül das andere Enantiomer benötigt und man dann keinen Zugang dazu hat. Dies ist ein großer Vorteil der klassischen Racematspaltung, da man hierbei beide Enantiomere erhält. Allerdings erweist es sich oftmals als schwierig, eine adäquate optisch aktive Hilfssubstanz zu finden, mit deren Hilfe man in der Lage ist, die Diastereomeren gut zu trennen.

3.2.1 Racematspaltung mit α -Phenylethylamin

Für (\pm)-Albicansäure wird die Racematspaltung über das PEA-Salz eingesetzt [29] [31] (siehe Abb 3.3).

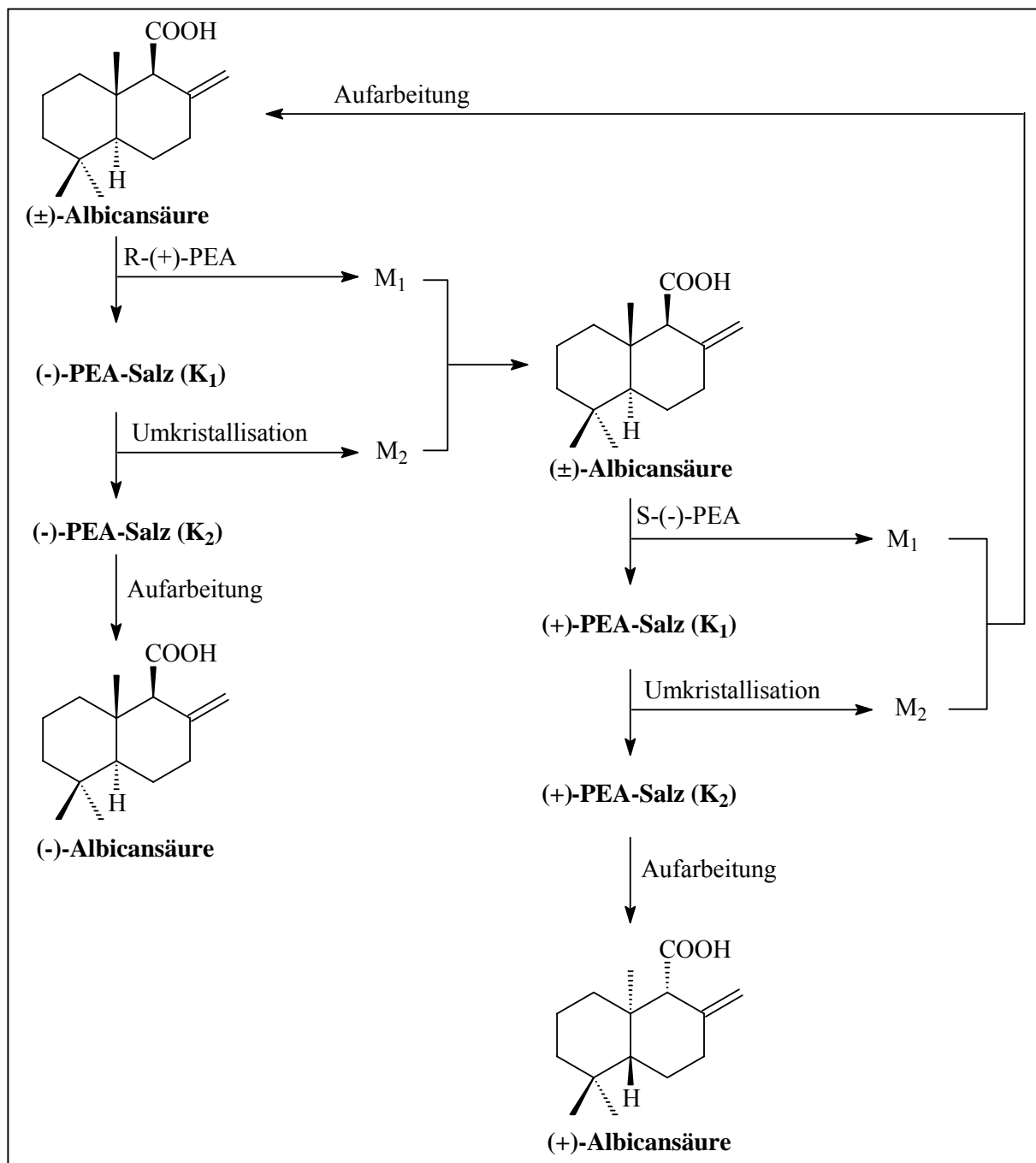


Abb. 3.3: Racematspaltung von (\pm)-Albicansäure mit Hilfe von (+)- bzw. (-)- α -Phenylethylamin

Hierzu wurde racemische Albicansäure mit der entsprechenden Menge (+)- α -Phenylethylamin versetzt. Das nach Abkühlung auskristallisierende (–)-Phenylethylaminsalz wurde abgetrennt und aus MeOH umkristallisiert. Nach Ansäuern des Kristallisats wurde reine (–)-Albicansäure erhalten. Aus den Mutterlaugen wurde die mit dem (+)-Enantiomer angereicherte rac-Albicansäure zurückgewonnen und mit (–)- α -Phenylethylamin umgesetzt. Umkristallisation und Extraktion nach Ansäuern ergab reine (+)-Albicansäure. Durch Aufarbeitung der Mutterlaugen wurde die nicht aufgetrennte Albicansäure zurückgewonnen, die bei Bedarf erneut der gesamten Prozedur unterzogen werden konnte.

Im Hinblick auf die Synthese-Route von Yahazunol (**1**) über das Enon (+)-**15** als auch der beiden 12-Nordrimane (+)-**9** und (+)-**12** (siehe Abb. 3.8, S. 33) war diese Art der Racematspaltung allerdings nicht geeignet, da hierfür eine Ketofunktion in Position 8 benötigt wurde.

3.2.2 Racematspaltung mit (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol

Aus diesem Grund wurde (\pm)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((\pm)-**3**) als Ausgangsmaterial für die Racematspaltung gewählt. In diesem Molekül bieten sich zwei Gruppen für einen Umsatz mit einer chiralen Komponente an: Zum einen die Estergruppe bzw. die darin befindliche Säurefunktion sowie die Ketogruppe. Die Ketofunktion ist auf jeden Fall vorzuziehen, da sich die Verseifung des Methylesters schon bei Albicansäuremethylester als schwierig herausgestellt hatte. Weiterhin lässt sich die Ketofunktion sehr leicht in ein cyclisches Ketal überführen und man wäre darüber hinaus noch in der Lage, die Esterfunktion zu reduzieren, falls es die Trennung der Diastereomeren erfordert, während die selektive Reduktion der Ketofunktion etwas schwieriger zu bewerkstelligen wäre. Aus diesen Gründen wurde die Racematspaltung zunächst mit (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol durchgeführt [32]. Abb. 3.4 zeigt die gesamte Racematspaltung im Überblick.

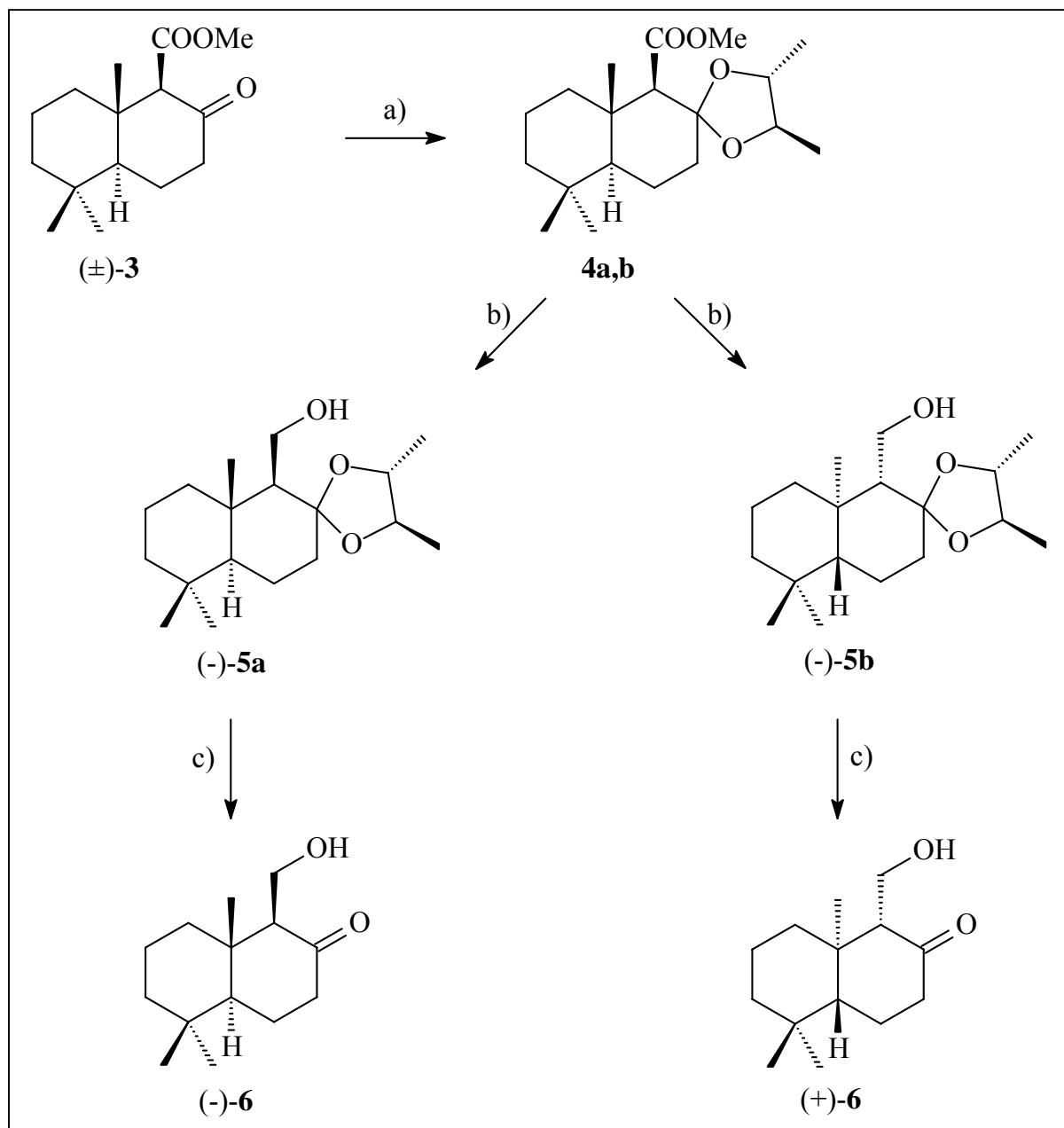


Abb. 3.4: Auftrennung von (±)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((±)-**3**)
mit Hilfe von (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol
a) (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol, PTS, Benzol, RF, 12 h, 99 %.
b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 87 %.
c) Nafion NR 50, MeCN/H₂O (3:1), RT, 12 h, 97 %.

Der erste Schritt hierbei ist eine klassische Ketalisierung eines Ketons mit einem Alkohol unter Säurekatalyse [33]. Das so erzeugte Diastereomerengemisch **4a,b** ließ sich allerdings auf dieser Stufe nicht trennen. Aus diesem Grund wurde die Esterfunktion des Nordrimans mit DIBAL-H reduziert und man erhielt die beiden Alkohole **5a,b**. Die Reduktion muss bei

niedrigen Temperaturen (0° C – RT) durchgeführt werden, da bei höheren Temperaturen (>70° C) DIBAL-H auch in der Lage ist, Acetale bzw. Ketale zu öffnen [34].

Die Lewis-Säure DIBAL-H bildet mit dem Carbonyl-Sauerstoffatom einen Komplex, in dem die Übertragung des Hydridions auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom stattfindet. Durch ein weiteres Äquivalent DIBAL-H wird der als Zwischenprodukt auftretende Aldehyd quantitativ zum Alkohol reduziert, der dann in Form des Aluminiumsalzes vorliegt. Dieses muss nach der Reaktion hydrolysiert werden. Um die Bildung von schwer löslichem Aluminiumhydroxid zu vermeiden, wird normalerweise im sauren Medium (10%ige HCl bei 0° C) hydrolysiert. Da das Ketal jedoch säureempfindlich ist, wurde in diesem Fall mit halbgesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und anschließend mit EE extrahiert. Auf der Stufe der β -Hydroxyketale **5a,b** ist man jetzt in der Lage, die beiden Diastereomeren chromatographisch mit Hilfe der MPLC zu trennen. Die Abspaltung der Ketal-Schutzgruppe erfolgt im Anschluss mit Nafion NR 50, einem perfluorierten, sauren Harz und man erhält enantiomerenreines 11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((+)-**6** bzw. (-)-**6**).

3.2.3 Racematspaltung mit (2*S*,3*S*)-1,4-Di-*O*-benzylthreitol

Streng genommen ist das Verfahren mit (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol keine Racematspaltung im klassischen Sinne, da das Endprodukt nicht das in beide Enantiomere getrennte Ausgangsprodukt ist. Aus diesem Grund und weil das Diastereomerengemisch erst nach Reduktion der Methylesterfunktion zur polaren Hydroxymethylgruppe trennbar war, wurde die Racematspaltung mit einem weiteren chiralen Hilfsmolekül durchgeführt, das durch eine Modifizierung polarer gemacht werden konnte: (2*S*,3*S*)-1,4-Di-*O*-benzylthreitol (siehe Abb 3.5).

Der erste Schritt war wieder eine Ketalisierung, wobei auch hier das entstandene Diastereomerengemisch **7a,b** chromatographisch nicht zu trennen war. Deshalb erfolgte im Anschluss eine hydrogenolytische Abspaltung der beiden Benzylschutzgruppen. Die so erhaltenen Diole **8a,b** konnten nun chromatographisch mit Hilfe der MPLC getrennt werden. Die Abspaltung der Ketalschutzgruppe erfolgte im Anschluss wiederum unter sauren Bedingungen. Hier zeigte sich jedoch, dass die Umsetzung mit Nafion NR 50 analog zur Racematspaltung mit (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol nicht zum Erfolg führte, da die Ausbeuten dramatisch sanken (<40 %). Erst durch die Behandlung mit 2N H₂SO₄ in Methanol unter

Rückfluss konnten die beiden enantiomerenreinen β -Ketoester (+)-**3** bzw. (–)-**3** in guten Ausbeuten erhalten werden.

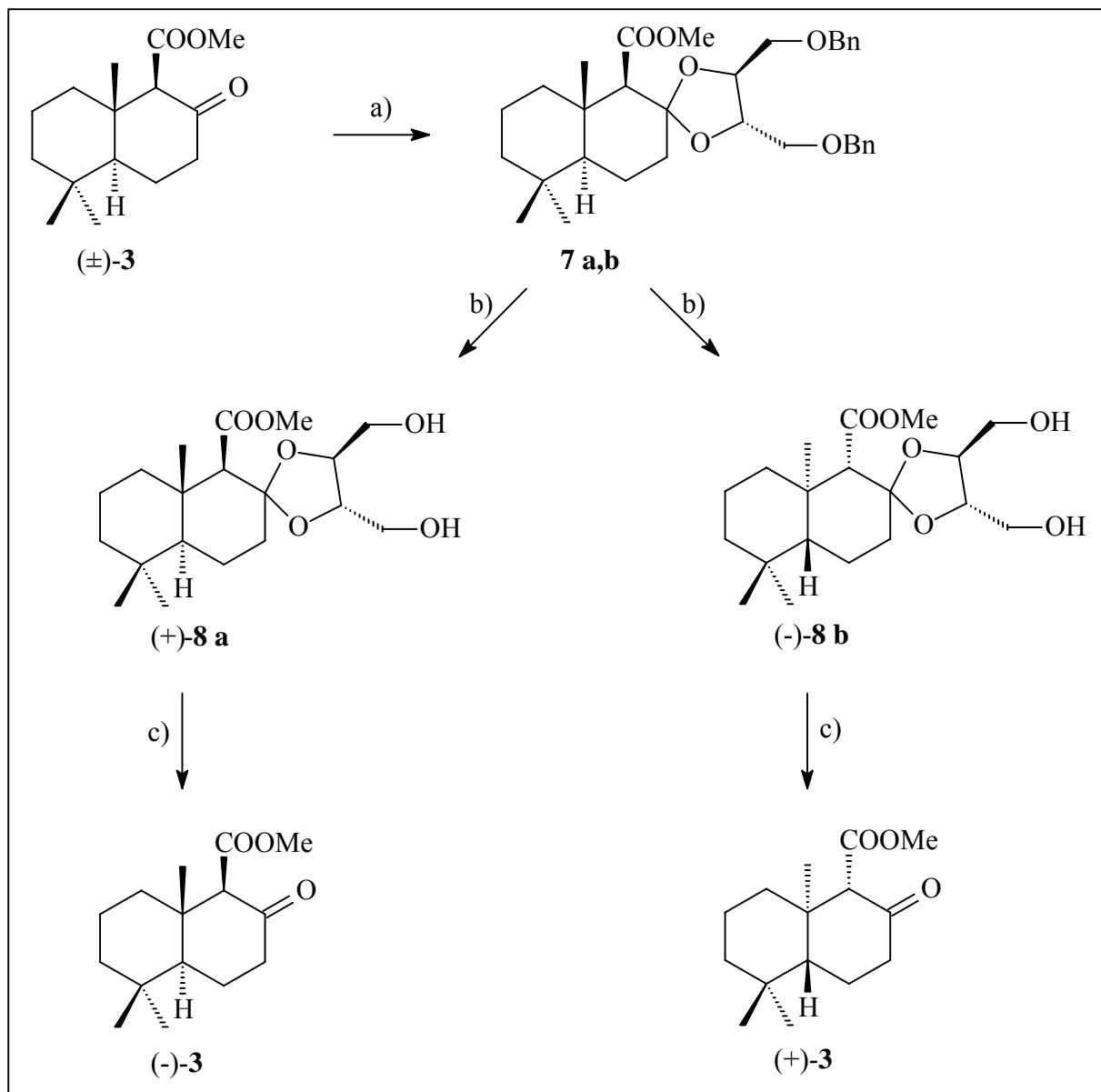


Abb. 3.5: Auftrennung von (±)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((±)-**3**) mit Hilfe von (2*S*,3*S*)-1,4-Di-O-benzylthreitol

a) (2*S*,3*S*)-1,4-Di-O-benzylthreitol, PTS, Benzol, RF, 12 h, 99 %.

b) H₂, Pd/C, EE, 30° C, 24 h, 91 %.

c) 2*N* H₂SO₄, MeOH, RF, 24 h, 79 %.

3.2.4 Vergleich der beiden Arten der Racematspaltung

Beide Arten der Racematspaltung haben sowohl Vorteile als auch Nachteile. Ein Vorteil beim Umsatz von (\pm)-Albicansäure mit α -Phenylethylamin ist, dass man große Mengen an Material (ca. 40 g) verwenden kann und dass sich der apparative Aufwand in Grenzen hält. Als Nachteil dieses Weges lässt sich anführen, dass die gesamte Prozedur der einzelnen Umkristallisationen zeitlich sehr aufwendig ist.

Die Racematspaltung ausgehend von (\pm)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm)-**3**) mit Hilfe von (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol bzw. (2*S*,3*S*)-1,4-Di-*O*-benzylthreitol eignet sich hervorragend in Maßstäben von bis zu 5 g. Weitere Vorteile ergeben sich aus der Tatsache, dass eine chromatographische Trennung der Diastereomeren möglich ist, wodurch der zeitliche Aufwand der Racematspaltung erheblich verkürzt wird. Und schließlich eröffnen sich für die Synthese weitere Möglichkeiten, da jetzt auch enantiomerenreiner β -Ketoester (+)-**3** bzw. (–)-**3** verfügbar ist.

Welche der beiden Routen man verwendet, hängt ab von den benötigten Substanzmengen und den erforderlichen Funktionalisierungen im Molekül. Wird viel Substanz und keine Ketofunktion in Pos. 8 benötigt, greift man auf die Racematspaltung von (\pm)-Albicansäure mit α -Phenylethylamin zurück. Braucht man nur wenig Material und/oder eine Ketofunktion in Pos. 8, ist die Umsetzung mit (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol bzw. (2*S*,3*S*)-1,4-Di-*O*-benzylthreitol die Methode der Wahl.

3.3 Synthese zweier bioaktiver Nordrimane

Im Jahr 1997 berichtete eine neuseeländische Arbeitsgruppe von der Isolierung mehrerer Sesquiterpene der Drimanklasse (siehe Abb. 3.6) aus dem Schwamm *Dysidea* sp. [35] (siehe Abb. 3.7).

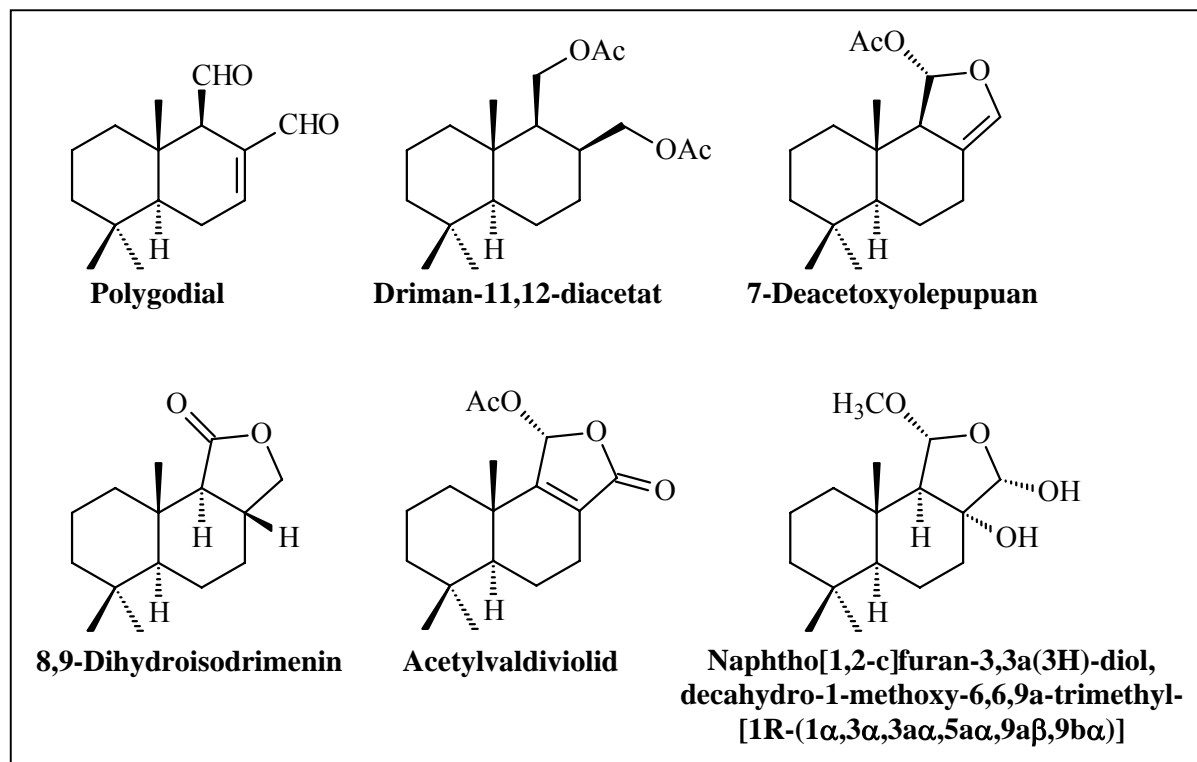


Abb. 3.6: Aus dem Schwamm *Dysidea* sp. isolierte Drimane



Abb. 3.7: Der Schwamm *Dysidea* sp. [36]

Polygodial wirkt fraßhemmend. Es kommt u. a. in marinen Nacktschnecken vor, die sich damit gegen Fraßfeinde schützen. Es wurde als Repellent für Winterweizen getestet, erreichte jedoch nicht die Wirksamkeit kommerzieller Pestizide [12]. Für 7-Deacetoxyolepupuan wurden antifungale und antimikrobielle Wirkungen nachgewiesen [12]. Es wirkt abschreckend gegenüber dem schwammfressenden Fisch *Pomocanthus imperator* und bewirkt Nekrose und Zerstörung gegenüber dem Schwamm *Cacospongia* sp..

Weiterhin fanden sich unter den isolierten Verbindungen zwei ungewöhnliche Nordrimane: (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-**9**) und (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**) (siehe Abb. 3.8) sind die ersten natürlich vorkommenden 12-Nordrimane, die bisher isoliert werden konnten.

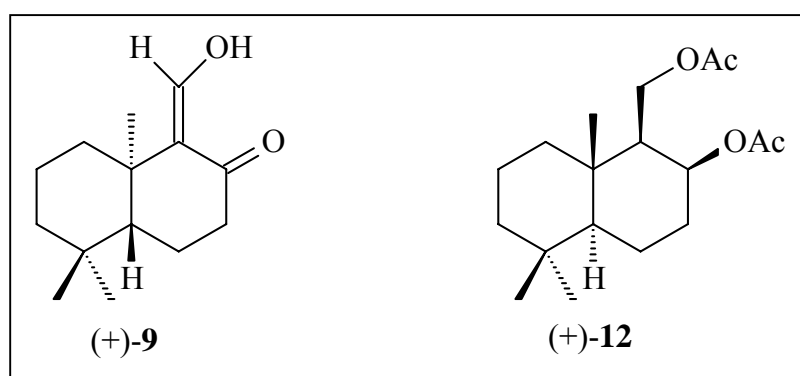


Abb. 3.8: Zwei aus *Dysidea* sp. isolierte 12-Nordrimane

Die Stoffe wiesen antimikrobielle Aktivität auf. Eine Inhibierung der Biolumineszenzreaktion bei *Photobacterium leiognathi*, einem symbiotischen Leuchtbakterium in tropischen Fischen, zeigte (+)-**12** [35]. Weitere Untersuchungen über ihre Eigenschaften stehen jedoch noch aus.

Die Synthese der beiden Verbindungen ausgehend von (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-**3**) ist schon seit einiger Zeit bekannt [29]. Auf Grund der neu etablierten Racematspaltung gelang es, beide Moleküle chiral zu erhalten und somit ihre absolute Konfiguration zu bestimmen. Dabei konnte auch die Synthese von (+)-**9** im Hinblick auf den Reinheitsgrad des Produktes verbessert werden.

3.3.1 (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-**9**)

Als Ausgangsverbindung zur Synthese von (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-**9**) erwies sich (+)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol ((+)-**6**) als sehr geeignet, da es sich durch Oxidation mit PCC quasi quantitativ zu (+)-**9** umsetzen ließ (Abb. 3.9).

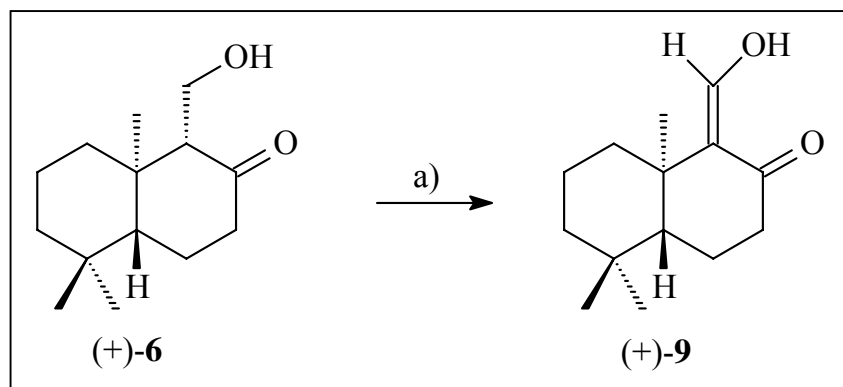


Abb. 3.9: Synthese von (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-**9**)

a) PCC, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 99 %.

Die Oxidation mittels PCC ist ein relativ mildes Verfahren, um Aldehyde darzustellen. Bei der Reaktion entsteht ausschließlich der Aldehyd; eine Weiteroxidation zur Säure findet nicht statt, da der Aldehyd von den Chrom-(VI)-salzen nicht angegriffen werden kann. Erst im wässrigen Medium kann man eine Oxidation zur Säure beobachten, da sich hier ein Gleichgewicht zwischen Aldehyd und Aldehydhydrat einstellt, wobei Letzteres von den Chrom-(VI)-salzen angegriffen und oxidiert wird. Um dies zu verhindern, wird als Lösungsmittel für die Reaktion abs. CH₂Cl₂ verwendet. Durch Zusatz von Petrolether nach Reaktionsende lassen sich die dann unlöslichen Chromsalze durch Filtrieren über Kieselgel leicht abtrennen. Da der entstehende Aldehyd relativ instabil ist, wurde - um eine möglichst schonende Oxidation zu erreichen - ein 15facher Überschuss an PCC eingesetzt. Dadurch verringerte sich die Reaktionsdauer auf 20 min.

Die Drehwerte von synthetisierter ($[\alpha]_D^{23} = +9,5^\circ$, MeOH) und isolierter Verbindung **9** ($[\alpha]_D = +9,6^\circ$, MeOH) stimmten überein. Somit besitzt der Naturstoff die in (+)-**9** angegebene absolute Konfiguration (5*R*, 10*R*). Weiterhin konnte aus (-)-**6** die Verbindung (-)-**9** hergestellt werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum (siehe Tab. 3.1) zeigt Verbindung (+)-**9** ein Protonensignal mit einer ungewöhnlichen Tieffeldverschiebung ($\delta = 15,37$ ppm). Eine Erklärung dafür bietet die postulierte Struktur [35] des Naturstoffs (Abb. 3.10).

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	38,0	1,27 2,01	9	122,5	-
2	18,7	1,53 1,58	10	35,0	-
3	41,2	1,17 1,41	11	183,0	8,59 d (4,4)
4	32,8	-	13	33,0	0,89
5	50,0	1,14	14	21,1	0,83
6	17,5	1,55 1,77	15	24,8	1,13
7	32,6	2,41 2,45	OH	-	15,37 d (4,4)
8	188,6	-			

Tab. 3.1: ^1H und ^{13}C -Verschiebungen von (+)-**9**

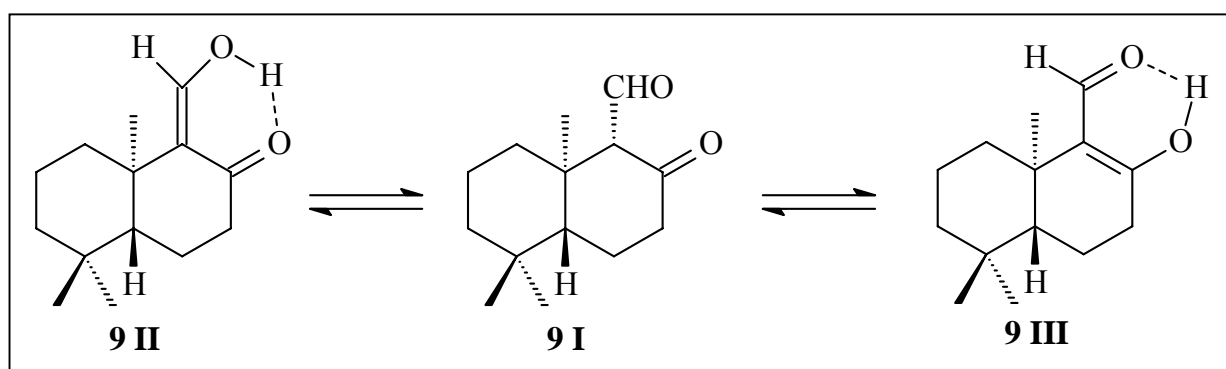


Abb. 3.10: Tautomere Strukturen des 12-Nordrimans (+)-**9**.

Aus dem HMQC-Spektrum ist ersichtlich, dass dieses Proton nicht an ein Kohlenstoff-Atom gebunden ist und C-9 kein Proton besitzt. Daraus folgt, dass die tautomere Form **9 I** mit einer Aldehyd- und einer Ketofunktion nicht vorliegen kann. Demzufolge handelt es sich höchstwahrscheinlich um ein Enol. Wie in **9 II** bzw. **9 III** dargestellt, bildet das an das Sauerstoffatom der Enolgruppe gebundene Proton unter Ausbildung eines dritten Rings eine Wasserstoffbrückenbindung zum Sauerstoffatom der Carbonylfunktion. Dieser Effekt dürfte für die starke Tieffeldverschiebung verantwortlich sein. Die Kopplungskonstante zwischen dem Enol- und dem olefinischen Proton von 4,4 Hz spricht für **9 II**. Im Falle von **9 III** wäre eine deutlich kleinere Kopplungskonstante zu erwarten.

3.3.2 (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**)

Zur Synthese von (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**) wurde von (-)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((-)-**3**) ausgegangen, wobei zuerst die Oxogruppe selektiv reduziert wurde, danach die Esterfunktion. Eine anschließende Acetylierung lieferte (+)-**12** (siehe Abb. 3.11).

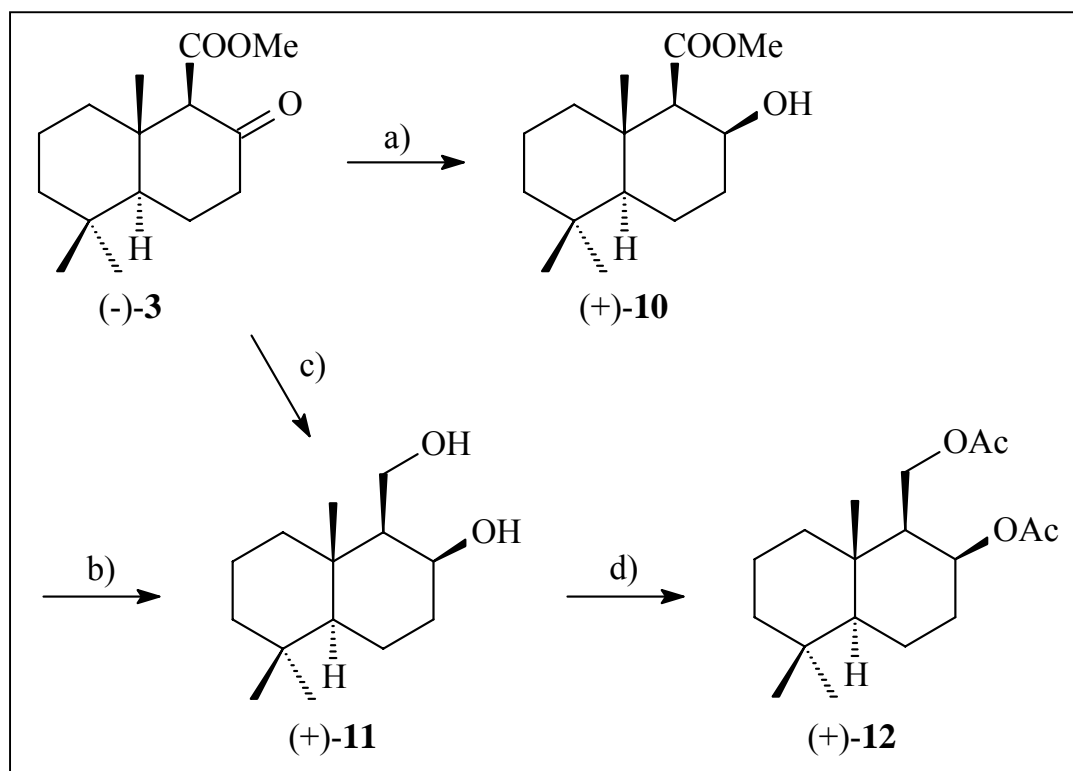


Abb. 3.11: Synthese von (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**)

a) NaBH₄, CeCl₃, THF/MeOH (2:1), RT, 30 min, 56 %.

b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, RT, 15 min, 94 %.

c) NaBH₄, CeCl₃, THF; DIBAL-H, RT, 75 %.

d) AcCl, DMAP, Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 84 %.

Die Umsetzung des (-)-β-Ketoesters (-)-**3** mit einem zehnfachen Überschuss an NaBH₄/CeCl₃ in THF/MeOH (2:1) ergab ausschließlich das Produkt mit der axial konfigurierten Hydroxygruppe in Position 8. Die Konfiguration an C-8 von (+)-**10** wurde mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bestimmt: Das Proton an C-9 weist im ¹H-NMR-Spektrum ein Signal mit der Kopplungskonstante *J* = 2,2 Hz auf (NMR-Daten siehe S. 99). Da der Wasserstoff an C-9 axial konfiguriert ist und eine kleine Kopplungskonstante von 2,2 Hz

beobachtet wurde, muss sich H-8 in äquatorialer Position befinden. Für eine axial-axial Kopplung der beiden Protonen wäre eine Kopplungskonstante von ca. 10 Hz zu erwarten.

Der Versuch einer selektiven Reduktion von (–)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol ((–)-**6**) direkt zu (+)-**11** unter denselben Reaktionsbedingungen misslang; hierbei wurden sowohl (+)-**11** als auch das Produkt mit der äquatorial konfigurierten Hydroxygruppe als schwer trennbares Gemisch erhalten. Der Grund für dieses Ergebnis dürfte daran liegen, dass CeCl_3 beim (–)- β -Ketoester (–)-**3** sowohl die 8-Keto- als auch die 11-Carbonylfunktion des Esters komplexiert. Dadurch ist die Moleküloberseite abgeschirmt und der Angriff eines Hydridions kann nur von der Unterseite her erfolgen. Im Falle von (–)-**6** fehlt diese zweite Komplexierungsmöglichkeit, und so ist der Angriff des Hydridions sowohl von der Moleküloberseite als auch von der Unterseite her möglich.

Weiterhin zeigte sich, dass die Reduktion von (–)-**3** mit NaBH_4 [29] nicht quantitativ (+)-**10** lieferte, so dass nach saurer Aufarbeitung eine Chromatographie nötig war. Dadurch verringerte sich die Ausbeute auf 56 %. Eine Erklärung dafür ist entweder eine Zersetzung bei der Chromatographie oder bei der Aufarbeitung. Aus diesem Grund wurden die Reaktionsbedingungen leicht variiert: Als Lösungsmittel wurde nun THF verwendet und Verbindung (+)-**10** in situ mit DIBAL-H zu (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diol ((+)-**11**) reduziert [37]. Die Ausbeute über diese beiden Schritte konnte bis auf 75 % optimiert werden. Bei Verwendung von sauberer Verbindung (+)-**10** konnte durch die Reduktion mit DIBAL-H (+)-**11** in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Der abschließende Schritt in der Synthese war die Acetylierung der beiden Hydroxygruppen. Dazu gibt man zu (+)-**11** Acetylchlorid, DMAP und Pyridin und lässt über Nacht bei RT rühren. Das zugesetzte Pyridin fungiert in der Reaktion als Base, um die bei der Acetylierung entstehenden Protonen zu neutralisieren, und verhindert damit, dass zu hohe Säurekonzentrationen entstehen. Es wird aber auch direkt in die Reaktion als nucleophiler Katalysator mit einbezogen. Pyridin ist gegenüber dem Carbonylzentrum eines Säurechlorids nucleophiler als ein Alkohol. Das primäre Produkt ist ein Acetylpyridinium-Ion, welches reaktiver ist als das ursprüngliche Säurechlorid. Es handelt sich hierbei um eine nucleophile Katalyse [38]. Ein noch effektiverer Katalysator ist para-Dimethylaminopyridin (DMAP) („Steglich-Katalysator“) [39]; hier reicht die Zugabe von wenigen Molprozenten aus. (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**) konnte schließlich mit einer Ausbeute von 84 % isoliert werden.

Die Überprüfung des Drehwertes von (+)-**12** zeigte keine Übereinstimmung mit dem der isolierten Verbindung. Während in der Literatur ein Drehwert von $[\alpha]_D = +36^\circ$ (MeOH) angegeben wird, besitzt das synthetisch hergestellte (+)-**12** einen Drehwert von $[\alpha]_D = +72^\circ$ (MeOH). Der Vergleich der chemischen Verschiebungen im ^1H - und ^{13}C -NMR zeigte zwischen isoliertem und synthetisiertem (+)-**12** keine Unterschiede. Somit liegt der Schluss nahe, dass die isolierte Verbindung entweder nicht sauber war oder bei der Messung des Drehwertes ein Fehler unterlaufen ist. Trotzdem sollte die Absolutkonfiguration von isolierter und dargestellter Verbindung (+)-**12** (5*S*, 8*S*, 9*S*, 10*S*) sein.

Interessant ist die Tatsache, dass die beiden 12-Nordrimane (+)-**9** und (+)-**12** aus demselben Schwamm isoliert wurden, ihre Absolutkonfigurationen jedoch verschieden sind.

(+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**) wurde am Institut für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover, im Arbeitskreis von Prof. Beil, auf seine cytostatische/cytotoxische Wirkung auf das Wachstum von Tumorzellen untersucht. Getestet wurde (+)-**12** an folgenden Tumorzelllinien: HM02 (Magencarcinom), HepG2 (Lebercarcinom) und MCF7 (Mammacarcinom). Die Tests ergaben keine Wirkung von (+)-**12** bei den drei Tumorzelllinien.

3.4 Untersuchungen zur Synthese von (\pm) -(8*R*,*S*)-Drim-9,11-en-8-ol ((\pm) -13) und (\pm) -(8*S*,*R*)-Drim-9,11-en-8-ol ((\pm) -14)

Aspergillus oryzae wird seit Jahrhunderten in Japan zum Backen verwendet. 1983 isolierte die Arbeitsgruppe um K. Wada [40] zwei Drimane aus diesem Pilz (siehe Abb. 3.12).

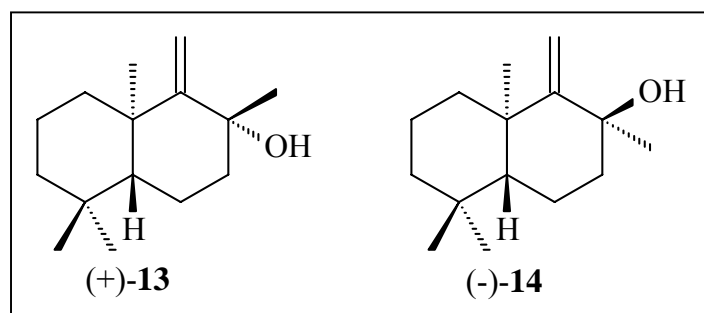


Abb. 3.12: Zwei Drimane aus *Aspergillus oryzae*

1986 konnte die Absolutkonfiguration durch Synthese von $(-)$ -13 und $(+)$ -14 aufgeklärt werden [41]. Ausgehend von Manool wurden beide Verbindungen durch Abbaureaktionen synthetisiert. $(+)$ -13 besitzt die absolute Konfiguration 5*R*, 8*R*, 10*R*, während $(-)$ -14 die absolute Konfiguration 5*R*, 8*S*, 10*R* besitzt. Aufgrund der Racematspaltung von 8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm) -3) sollte eine Synthese der beiden Moleküle möglich sein. Der erste Schritt bestand darin, die Exomethylengruppe in Position 9,11 einzuführen [42] (siehe Abb. 3.13).

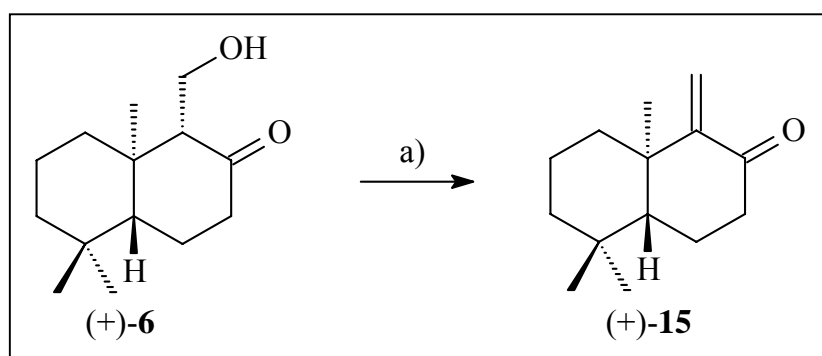


Abb. 3.13: Synthese von 12-Nordrim-9,11-en-8-on

a) PTS, Benzol, 50° C, 30 min, 93 %.

Ausgehend von $(+)$ -6 gelang die Wassereliminierung mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol bei 50° C. In 93%iger Ausbeute konnte das α,β -ungesättigte Keton $(+)$ -15 erhalten werden.

Für die anschließende reduktive Methylierung kamen drei Möglichkeiten näher in Betracht:

- Durch den Umsatz mit Dimethylsulfoxoniummethylid sollte nach Epoxidöffnung die Verbindung mit axialer OH-Gruppe (\pm)-**13** entstehen [43].
- Durch den Umsatz mit Dimethylsulfoniummethylid sollte nach Epoxidöffnung die Verbindung mit äquatorialer OH-Gruppe (\pm)-**14** überwiegen [43], während
- durch die Reaktion mit Methyllithium beide Verbindungen in annähernd gleichem Verhältnis entstehen würden.

3.4.1 Umsatz mit Dimethylsulfoxoniummethylid

Bei der Addition des Sulfonium-Ylids entspricht die Konfiguration des Produktes dem kinetisch bevorzugten axialen Angriff für harte Nucleophile. Im Falle der reversiblen Addition des weichen Sulfoxonium-Ylids würde die Geschwindigkeit der Substitution die Struktur des Produktes bestimmen, die für das stabilere Epoxid größer ist [44] (siehe Abb. 3.14). Allerdings entstehen bei der Reaktion von Dimethylsulfoxoniummethylid mit α,β -ungesättigten Ketonen keine Epoxide; Dimethylsulfoxoniummethylid reagiert hier in einer Michael-Addition und es entstehen Cyclopropane (siehe Abb. 3.14).

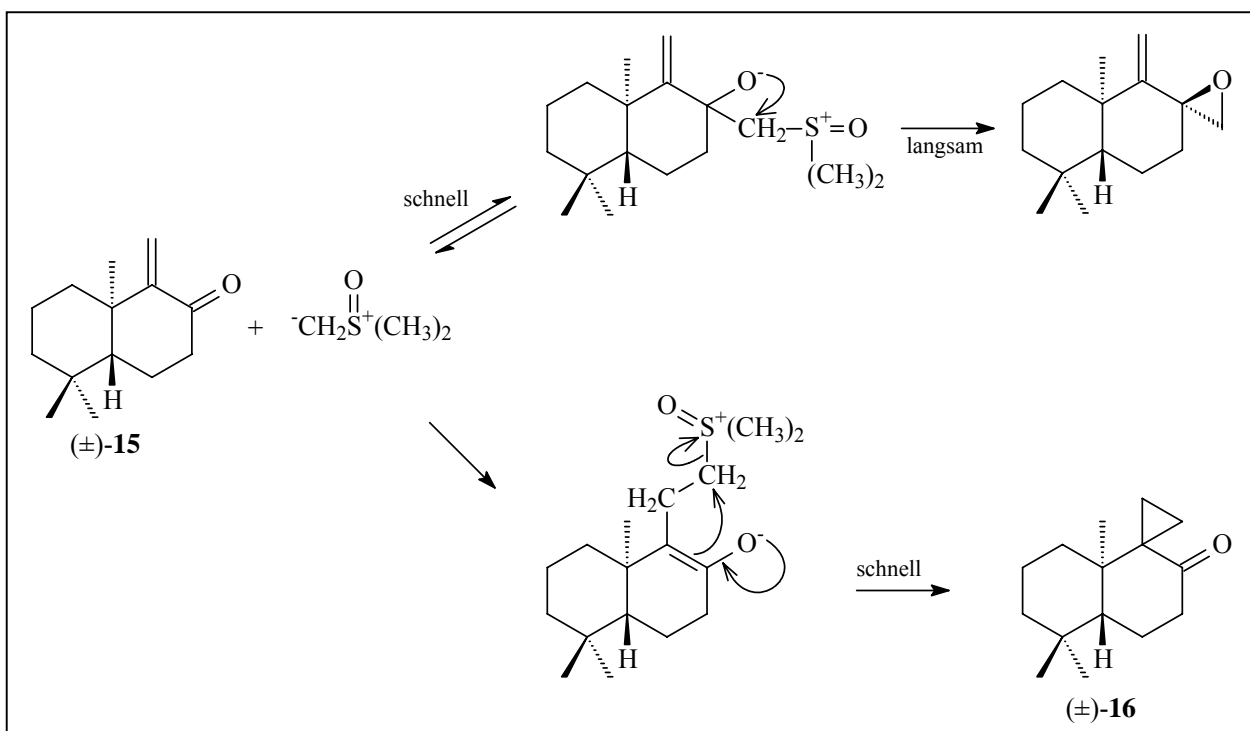


Abb. 3.14: Epoxidierung und Michael-Reaktion durch Umsetzung von Dimethylsulfoxoniummethylid mit (\pm)-**15**

Die Addition von Dimethylsulfoxoniummethylid an die Carbonylgruppe verläuft zwar sehr schnell, doch die intramolekulare Substitution zum Epoxid verläuft so langsam, dass die Michael-Addition zur dominierenden Reaktion wird. Darüber hinaus besitzt Dimethylsulfoxoniummethylid als weiches Reagenz eine größere Tendenz zum Angriff auf die weiche C-C-Doppelbindung.

Abb. 3.15 zeigt die Ergebnisse der Umsetzung des α,β -ungesättigten Ketons (\pm)-**15** mit Dimethylsulfoxoniummethylid.

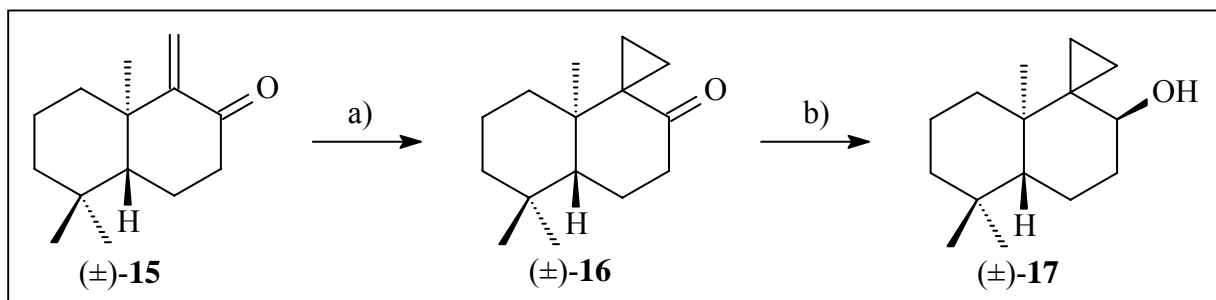


Abb. 3.15: Umsetzung von (\pm)-**15** mit Dimethylsulfoxoniummethylid

a) Dimethylsulfoxoniummethylid, DMSO, RT, 15 min, 50° C, 1 h, 76 %.

b) LiAlH₄, Et₂O, RF, 30 min, 92 %.

Zur Herstellung des Dimethylsulfoxoniummethylids wurde Trimethylsulfoxoniumiodid 4 h mit Natriumhydrid in abs. THF erhitzt. Das so erhaltene Dimethylsulfoxoniummethylid wurde dann mit (\pm)-**15** bei RT versetzt und anschließend bei 50° C umgesetzt. Die anschließende Reduktion mit LiAlH₄ in Et₂O führte in 92%iger Ausbeute zu (\pm)-**17**. Sowohl dünnschicht-chromatographische als auch NMR-spektroskopische Daten führen zu dem Schluss, dass es sich hierbei nicht um ein Diastereomergemisch sondern um eine einzige Verbindung handelt. Die Konfiguration an C-8 von (\pm)-**17** wurde mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bestimmt: Das H-8 Protonensignal von (\pm)-**17** bei $\delta = 3,98$ ppm zeigt ein dupliziertes Dublett mit den Kopplungskonstanten $J_{7ax,8ax} = 11,3$ Hz und $J_{7eq,8ax} = 4,4$ Hz. Somit befindet sich die 8-OH-Gruppe in äquatorialer Position.

3.4.2 Umsatz mit Dimethylsulfoniummethyld

Bei der Reaktion mit Dimethylsulfoniummethyld unterscheiden sich die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten (siehe Abb. 3.16).

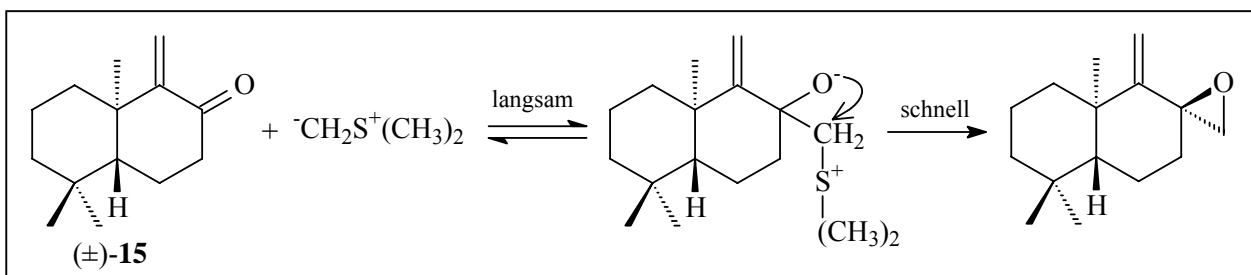


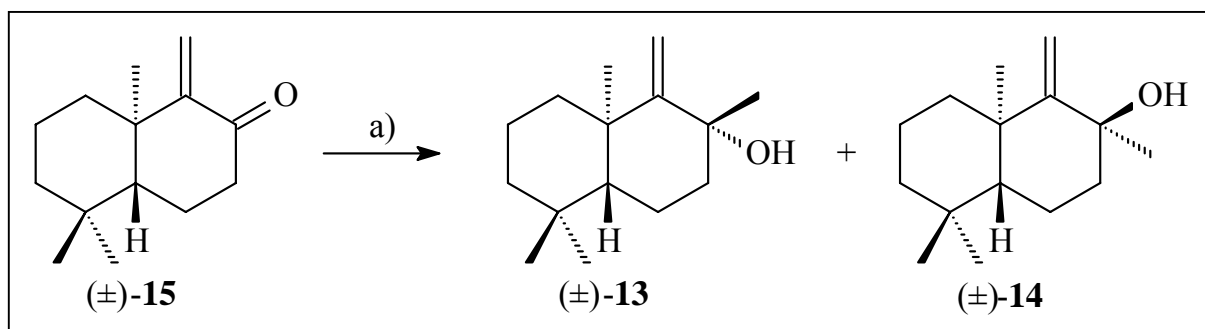
Abb. 3.16: Die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Umsetzung mit Dimethylsulfoniummethyld

Dimethylsulfoniummethyld addiert sich zunächst reversibel an die Carbonylgruppe. Die anschließende intramolekulare Substitution verläuft jetzt allerdings viel schneller als die Umkehrung der Addition, wodurch das Epoxid gebildet wird. Da Dimethylsulfoniummethyld reaktiver und instabiler ist als Dimethylsulfoxoniummethyld, wird es bei tiefen Temperaturen hergestellt und umgesetzt. Allerdings führte die Umsetzung von **(±)-15** mit Dimethylsulfoniummethyld zu keinem brauchbaren Ergebnis, da nach Aufarbeitung der Reaktion immer nur Zersetzung festgestellt werden konnte.

3.4.3 Umsatz mit Methyllithium

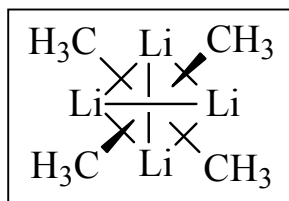
Im Allgemeinen zeigt die Reaktion von ungehinderten Cyclohexanonen mit Methyllithium nur eine geringe Stereoselektivität [45], wobei der äquatoriale Angriff etwas bevorzugt ist (axiale OH-Gruppe/äquatoriale OH-Gruppe 2:1). Die Bevorzugung der äquatorialen Annäherung steigt mit der Größe der Alkylgruppe. Im Falle von Alkylolithium-Reagenzien erhöhen zugesetzte Lithiumsalze (z.B. LiClO_4) die Stereoselektivität zugunsten des axialen Alkohols [46].

Abb. 3.17 zeigt den Umsatz von **(±)-15** mit Methyllithium.

Abb. 3.17: Umsetzung von (±)-**15** mit MeLi

a) MeLi, TMEDA, THF, 0° C, 1 h.

Die Umsetzung von (±)-**15** mit MeLi verläuft selbst bei RT nur äußerst langsam und trotz großen Überschusses von MeLi nicht vollständig. Der Grund hierfür ist, dass Organolithium-Verbindungen in Kohlenwasserstoffen und etherischen Lösungen meist als Dimere, Tetramere oder Hexamere vorliegen [47]. Für MeLi wurden z.B. Tetramere mit einer verzerrt kubischen Struktur gefunden [48]. Diese tetrameren Strukturen enthalten Tetraeder von Li-Kationen, in denen jede der vier Flächen durch ein Carbanion besetzt ist (siehe Abb. 3.18).

Abb. 3.18: Struktur von $(\text{CH}_3\text{Li})_4$

Die Reaktivität von Organolithium-Verbindungen nimmt zu, wenn Stoffe hinzugefügt werden, die in der Lage sind, die Li-Kationen zu solvatisieren. Dazu verwendet man N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TMEDA). Dieses tertiäre Diamin chelatisiert das Li-Ion und besetzt damit zwei Koordinationsstellen. Dies geht mit einer Verschiebung des Gleichgewichtes hin zu kleineren Aggregaten und somit zu erhöhter kinetischer Acidität einher [49]. Im Falle von dimeren Spezies ist bei der Reaktion ein günstiger sechsgliedriger cyclischer Übergangszustand möglich (siehe Abb. 3.19).

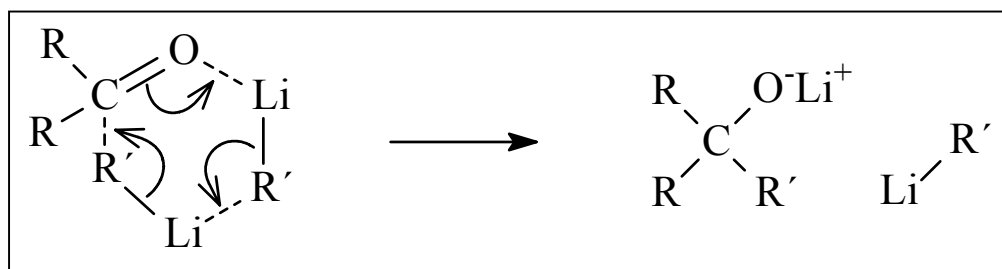


Abb. 3.19: Mechanismus der reduktiven Methylierung

Durch Zugabe von TMEDA konnte sowohl die Reaktionszeit erheblich gesenkt als auch der Umsatz deutlich gesteigert werden. Innerhalb von 1 h war dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachzuweisen. Allerdings führte die chromatographische Trennung zu keinem Ergebnis, da vollständige Zersetzung auftrat. Höchstwahrscheinlich wird das tertiäre Carbinol durch das leicht saure Kieselgel zunächst protoniert und unterliegt dann einer Eliminierung zu einem konjugierten Doppelbindungssystem. Durch den Wechsel auf RP-Phase kann zwar eine Zersetzung vermieden werden, allerdings ließen sich hier die Diastereomeren nicht mehr trennen. Durch den Zusatz von LiClO_4 konnte zwar die Ausbeute von (\pm) -**13** gesteigert werden, da aber weiterhin beide Verbindungen entstanden, war eine chromatographische Trennung der beiden Diastereomeren trotzdem notwendig.

Aufgrund dieser Probleme wurde auf die Synthese der beiden enantiomerenreinen Verbindungen $(+)$ -**13** und $(-)$ -**14** verzichtet.

4. Untersuchungen zur Synthese von Siphonodictyal C (2)

4.1 Erzeugung der *endo*-cyclischen Doppelbindung

Für die im Siphonodictyal C (2) enthaltene Doppelbindung in Pos. 7,8 gibt es zwei Wege der Erzeugung: In beiden Fällen wird die Exomethylengruppe von (±)-Albicansäuremethylester ((±)-**18**) oder von (±)-Albicanol ((±)-**20**) umgelagert; einmal mit Hilfe von H₂, das andere Mal unter Verwendung einer Lewis-Säure. Zunächst muss die Exomethylengruppe im Molekül etabliert werden. Dies geschieht im Zuge einer Wittig-Reaktion [50] (siehe Abb. 4.1).

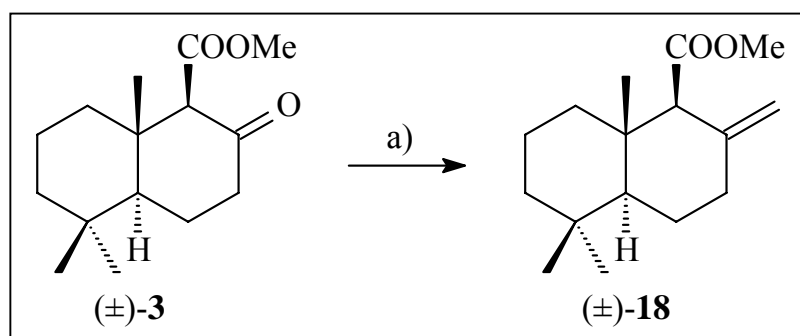


Abb. 4.1: Wittig-Reaktion zur Einführung der Exomethylengruppe

a) Ph₃PCH₂, Toluol, RT, 1,5 h, 99 %.

Zur Erzeugung von Wittig-Reagenz wurden Methyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumamid in Toluol 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Dekantieren vom absitzenden Natriumamid wurde die orange Lösung zu (±)-**3**, das in Toluol gelöst war, gegeben und 1,5 h bei RT gerührt. Im Verlaufe der Aufarbeitung wurde (±)-**18** aus Hexan umkristallisiert, um das unlösliche Triphenylphosphinoxid abzutrennen.

4.1.1 Umlagerung mit Wasserstoff

Die Exomethylengruppe von (\pm)-**18** kann mit Hilfe von H_2 und $Pd/CaCO_3$ als Katalysator umgelagert werden (siehe Abb. 4.2).

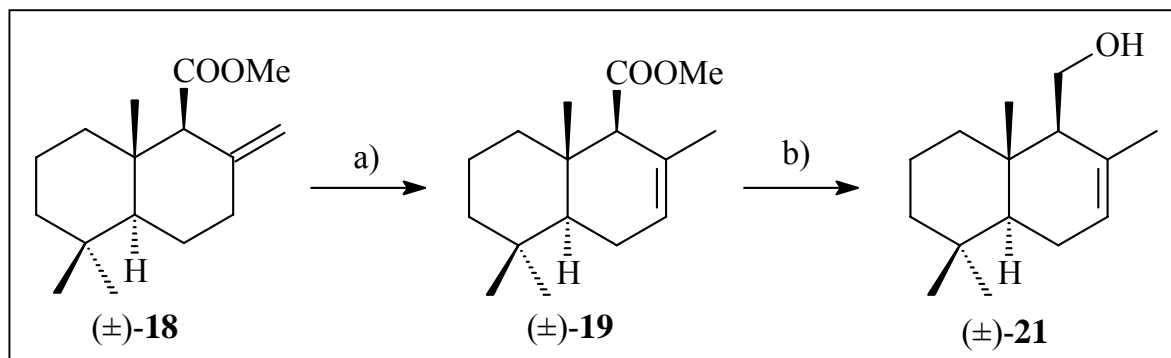


Abb. 4.2: Umlagerung der Doppelbindung mit Hilfe von H_2 und $Pd/CaCO_3$

a) H_2 , $Pd/CaCO_3$ (5%), MeOH/EE (1:1), RT, 4 h, 67 %.

b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 15 min, 97 %.

Wichtig hierbei ist, dass der Albicansäuremethylester ((\pm)-**18**) nicht vollständig sauber ist. Durch die im vorhergehenden Abschnitt erwähnte Umkristallisation aus Hexan bleibt ein geringer Prozentsatz von Triphenylphosphinoxid zurück, der für die Umlagerung unbedingt notwendig ist. Wird (\pm)-**18** säulenchromatographisch gereinigt und anschließend mit H_2 und $Pd/CaCO_3$ umgesetzt, kommt es zur Hydrierung der Doppelbindung. Setzt man sauberem (\pm)-**18** jedoch Triphenylphosphinoxid zu (ca. 1%), lagert die Doppelbindung um.

Hydrierungen von Olefinen mit H_2 verlaufen normalerweise stereoselektiv als *cis*-Addition. Gelegentlich kann man aber auch Ausnahmen beobachten. So erhält man bei der Hydrierung von 1,2-Dimethylcyclohexen bis zu 30 % *trans*-hydriertes Produkt [51]. Besonders Palladium neigt dazu, die Isomerisierung der Doppelbindung zu katalysieren. Ist dies nicht gewünscht, sollte man auf Platin, Rhodium oder Iridium als Katalysator ausweichen. In Abb. 4.3 ist der mögliche Mechanismus für die Umlagerung dargestellt [52].

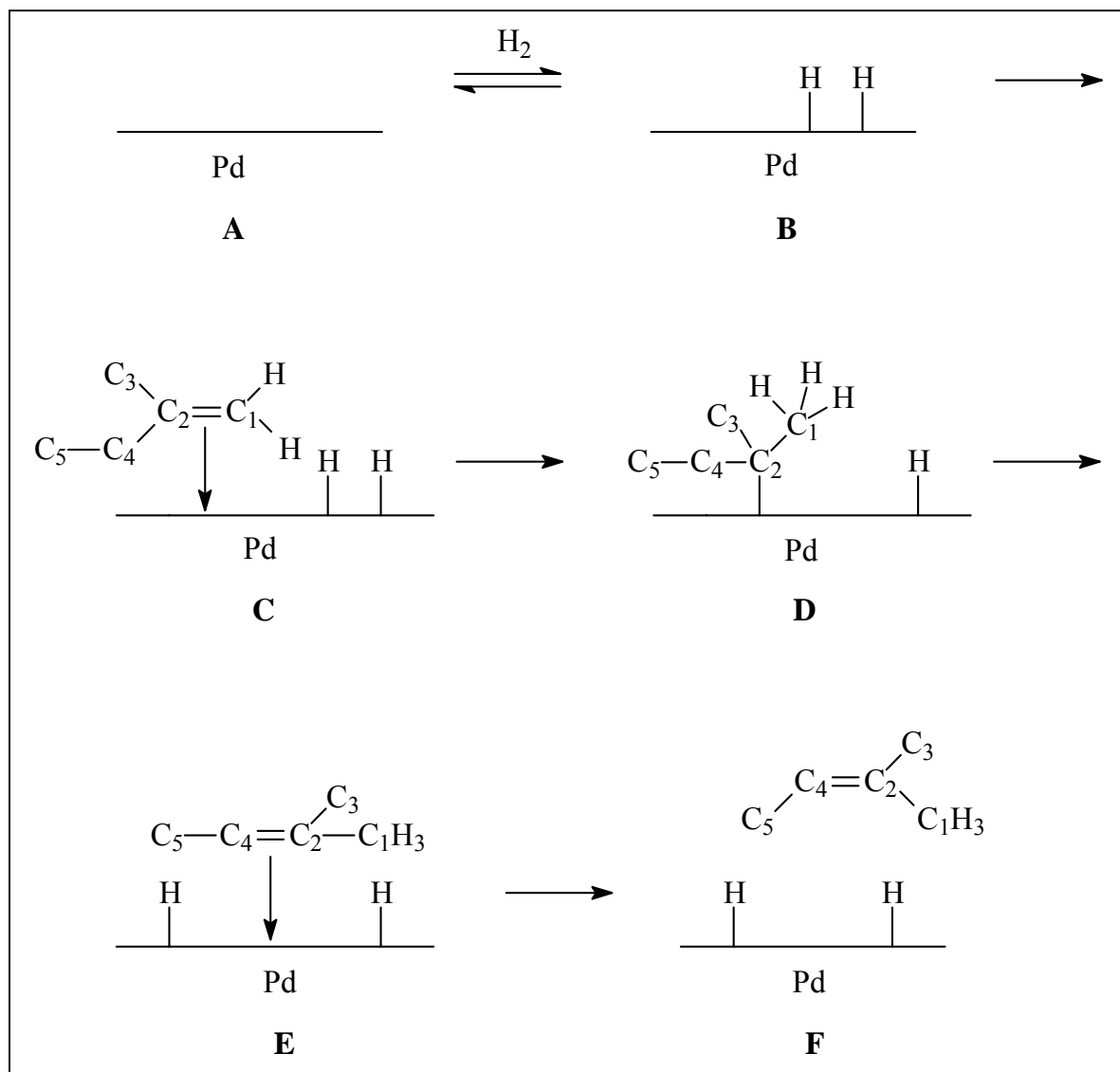


Abb. 4.3: Möglicher Mechanismus für die Umlagerung

Zunächst wird ein Wasserstoffmolekül, das in der flüssigen Phase gelöst ist über eine Pd-H-Bindung kovalent an die Katalysatoroberfläche gebunden (**B**). Das Olefin bindet sich nun reversibel als π -Komplex ebenfalls an die Oberfläche des Katalysators (**C**). Nun folgt eine Art *cis*-selektive Hydropalladierung des Olefinmoleküls (**D**). An das eine Kohlenstoffatom der Doppelbindung bindet sich kovalent ein Pd-Atom, während an das andere Kohlenstoffatom ein Wasserstoffatom vom Pd aus übertragen wird. Bei einer *cis*-Hydrierung ersetzt im Folgenden ein weiteres H-Atom die Pd-C-Bindung und man erhält ein Alkan. Im vorliegenden Fall jedoch wird ein H-Atom von einem benachbarten C-Atom an das Metall abgegeben und es entsteht wieder ein π -Komplex mit einer um eine Position verschobenen Doppelbindung (**E**). Der Grund für eine solche Umlagerung ist höchstwahrscheinlich in der

Stabilität des Produktes begründet. Das Molekül mit der *endo*-cyclischen Doppelbindung ist weitaus stabiler als das mit der *exo*-cyclischen Doppelbindung.

Triphenylphosphinoxid tritt in der Reaktion von (\pm)-**18** wahrscheinlich als Katalysatorgift auf, indem es die Aktivität des Katalysators so weit mindert, dass dieser zwar in der Lage ist, die *exo*-cyclische Doppelbindung zu hydrieren aber nicht mehr die *endo*-cyclische. Folglich kommt es zur Lösung der π -Bindung und man erhält (\pm)-**19**.

Der nächste Schritt ist dann die Reduktion des Esters zum Alkohol. Dies geschieht mit DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei 0°C . (\pm)-Drimenol ((\pm)-**21**) wird schließlich in einer Ausbeute von 97 % erhalten.

4.1.2 Umlagerung mit Lewis-Säure

Im Jahr 2000 berichtete eine japanische Arbeitsgruppe von der Umwandlung von (\pm)-Albicanol ((\pm)-**20**) in (\pm)-Drimenol ((\pm)-**21**) [53]. Dazu musste der (\pm)-Albicansäuremethylester ((\pm)-**18**) zunächst zu (\pm)-Albicanol ((\pm)-**20**) reduziert werden (siehe Abb. 4.4).

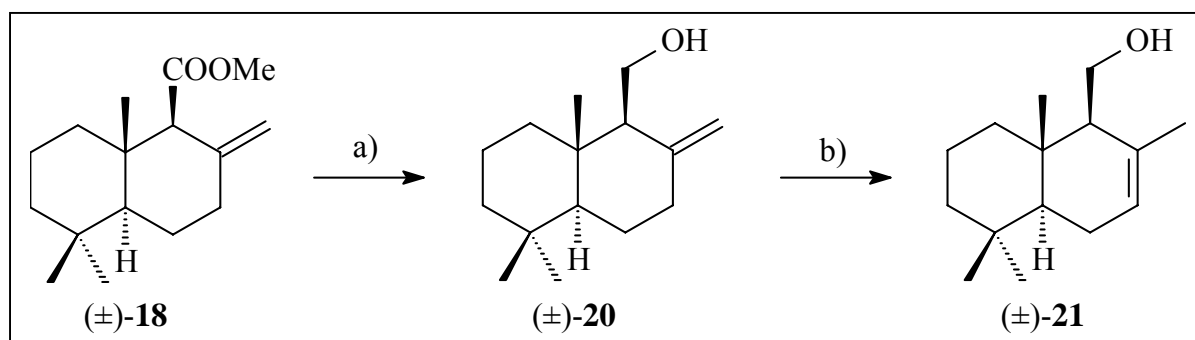


Abb. 4.4: Synthese von (\pm)-Drimenol ((\pm)-**21**)

a) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , 0°C , 15 min, 97 %.

b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -20°C , 10 min, 0°C , 17 h, 92 %.

Diese Reduktion geschieht wiederum mit der Lewis-Säure DIBAL-H. Mit einer Ausbeute von 97 % konnte (\pm)-Albicanol ((\pm)-**20**) erhalten werden. Im Anschluss daran wurde (\pm)-**20** bei -20°C mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in 92%iger Ausbeute zu (\pm)-**21** umgesetzt. Der Mechanismus der Reaktion ist bisher unbekannt. Ähnlich einer Epoxidringöffnung durch BF_3 (1,2-Hydridshift) [54] ist vorstellbar, dass die Lewis-Säure katalysierte Umlagerung durch eine Delokalisierung der π -Elektronen der *exo*-cyclischen Doppelbindung zustande kommt (siehe Abb. 4.5). Die

Elektronenmangelverbindung BF_3 versucht, sich unter Ausbildung eines Elektronenoktetts durch Anlagerung von Donormolekülen (hier H^-) zu stabilisieren, wobei intermediär BF_3H^- und das kationische $(\pm)\text{-20a}$ gebildet werden könnten. Durch Rückbildung von BF_3 (letztendlich ein 1,3-Hydridshift) lagert sich $(\pm)\text{-20}$ in $(\pm)\text{-21}$ um.

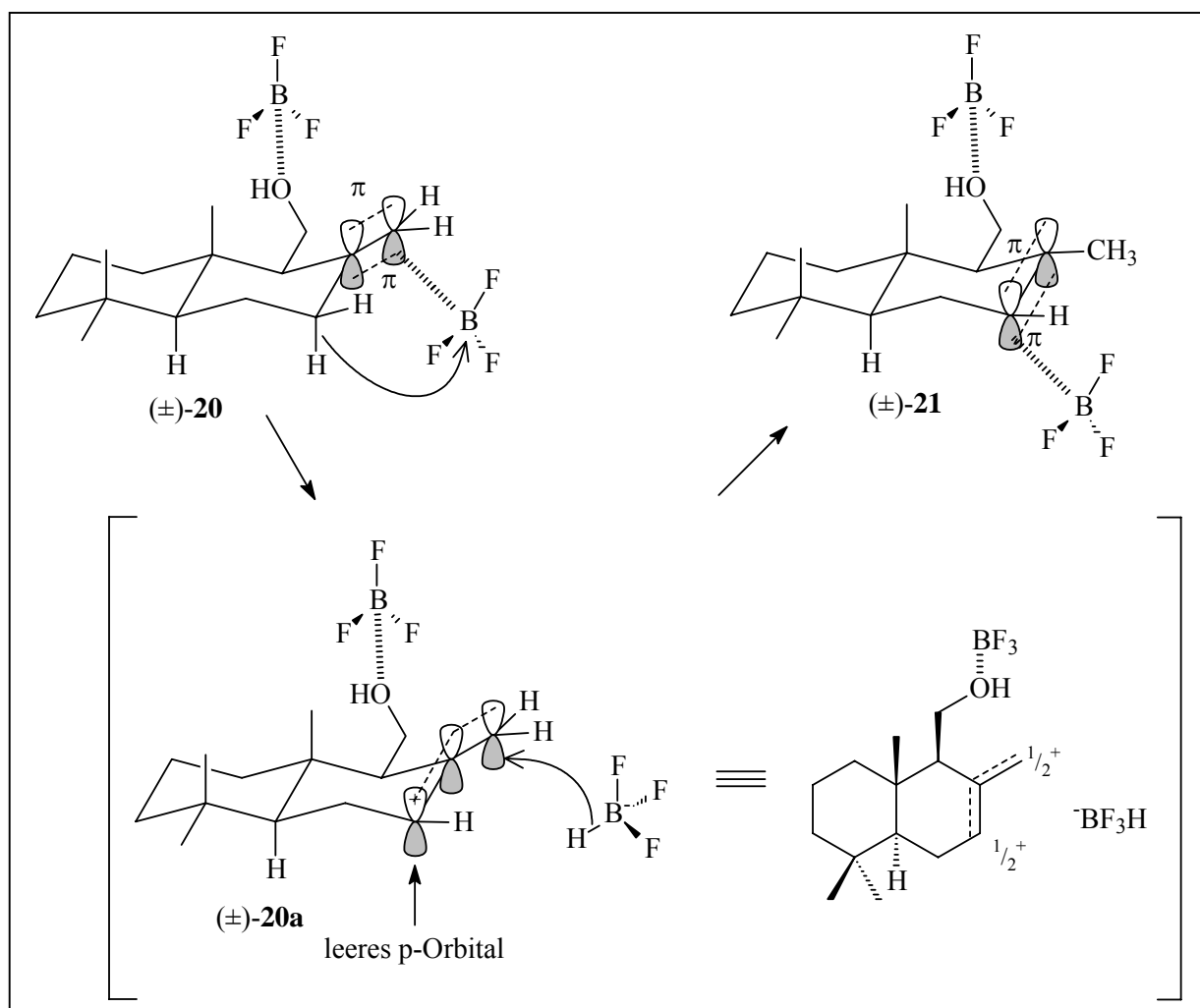


Abb. 4.5: Möglicher Mechanismus der BF_3 -katalysierten Umlagerung

4.1.3 Isozonarolsynthese nach Welch [55]

Eine dritte Möglichkeit die *exo*-Methylengruppe in eine *endo*-Doppelbindung umzulagern, wurde von S. C. Welch et. al. [55] bei der Synthese von (±)-Zonarol und (±)-Isozonarol angewendet (siehe Abb. 4.6).

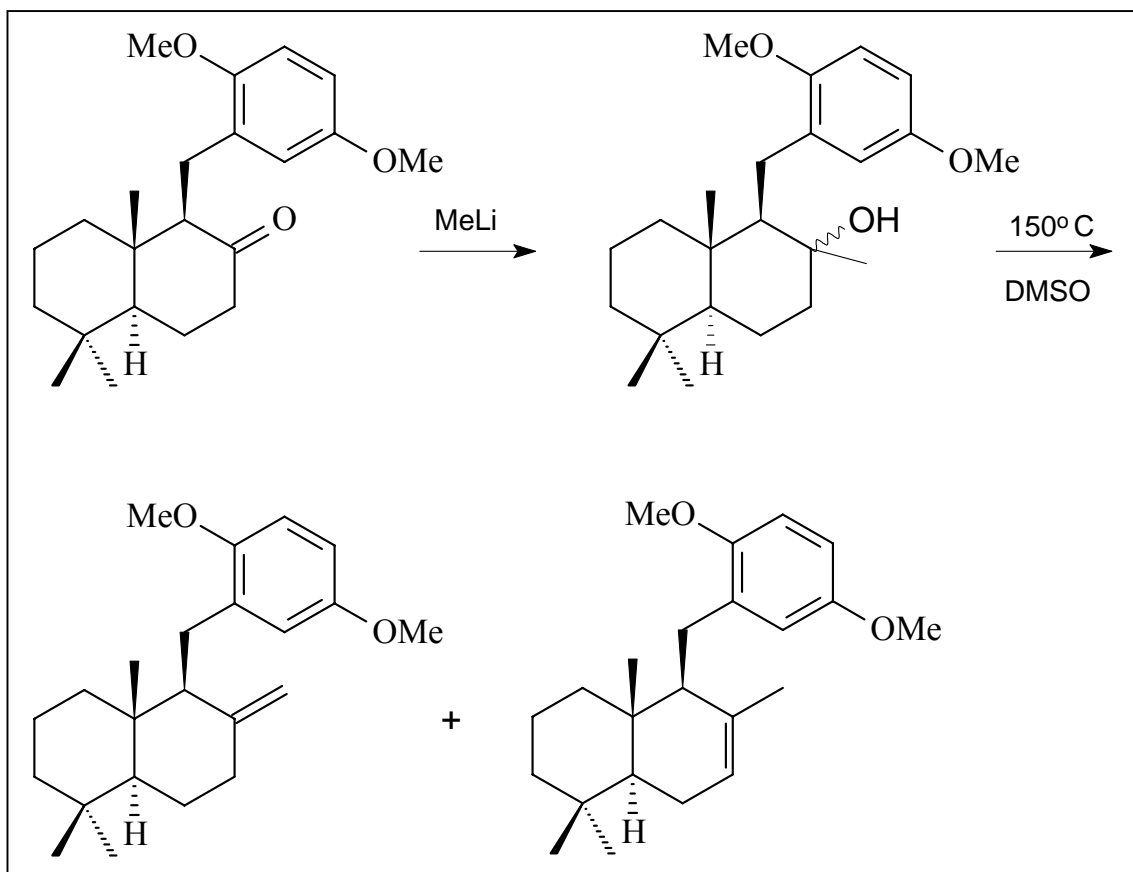


Abb. 4.6: Synthese von (±)-Isozonaroldimethylether nach Welch

Hierbei wurde 11-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-8-oxo-12-nordriman im ersten Schritt mit MeLi umgesetzt. Durch eine anschließende Wassereliminierung in DMSO bei 150° C für 18 h wurden (±)-Zonaroldimethylether (10 %) und (±)-Isozonaroldimethylether (57 %) als schwer trennbares Gemisch erhalten.

Auf Grund der signifikant schlechteren Ausbeuten und der schwierigen Trennung der Isomeren wurde diese Methode nicht weiter verfolgt.

4.2 (±)-Albicanol ((±)-20) aus (±)-11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((±)-6)

Die Ketofunktion in Pos. 8 von (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol ((±)-6) kann in eine Exomethylengruppe überführt werden (siehe Abb. 4.7).

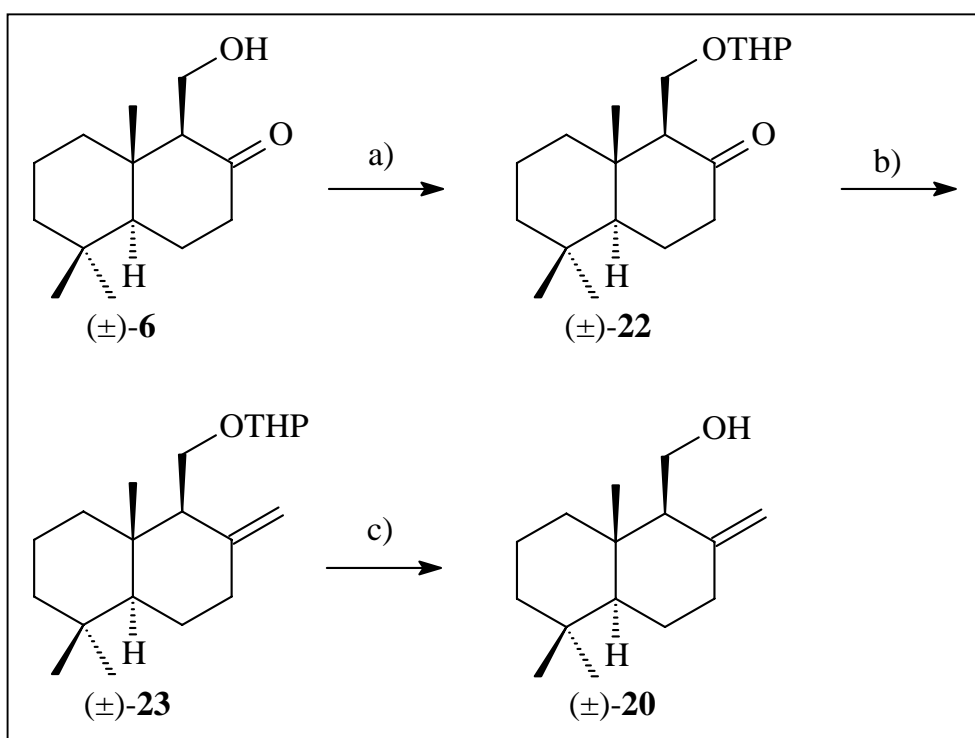


Abb. 4.7: Überführung von 11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((±)-6) in Albicanol ((±)-20)

a) 3,4-Dihydro-(2H)-pyran, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 15 h, 86 %.

b) Ph_3PCH_2 , Toluol, RT, 90 min, 97 %.

c) Oxalsäure, MeOH/EE (3:2), 40° C, 2 h, 87 %.

Bei der Einführung der THP-Gruppe [56] handelt es sich um eine säurekatalysierte Addition eines Alkohols an die Doppelbindung von 3,4-Dihydro-(2H)-pyran. Das dabei entstehende Acetal ist unter basischen Bedingungen stabil, wird aber durch wässrige Säure hydrolysiert. Ein Nachteil von THP-Gruppen ist, dass durch die Alkohol-Addition an 3,4-Dihydro-(2H)-pyran ein neues Stereozentrum entsteht. Oftmals lassen sich die bei der Umsetzung von chiralen Verbindungen entstehenden Diastereomeren nur schlecht trennen und eine genaue Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie ist quasi unmöglich. Ein weiterer Nachteil ist, dass sich Moleküle mit mehr als zwei THP-Gruppen unter Umständen nur in Dichlormethan

bzw. Chloroform lösen. Zur Einführung der THP-Gruppe wurde (\pm)-11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((\pm)-**6**) 15 Stunden mit einem Überschuss an 3,4-Dihydro-(2*H*)-pyran und einer katalytischen Menge PPTS bei Raumtemperatur gerührt. Mit einer Ausbeute von 86 % konnte ((\pm)-**22** isoliert werden.

Anschließend wurde (\pm)-**22** im Zuge einer Wittig-Reaktion in (\pm)-Albicanol-THP-ether ((\pm)-**23**) umgewandelt [50]. Der in 97%iger Ausbeute erhaltene (\pm)-Albicanol-THP-ether ((\pm)-**23**) wurde im Anschluss mit wässriger Oxalsäurelösung (2%ig) bei 40° C behandelt, um die THP-Gruppe abzuspalten. (\pm)-Albicanol ((\pm)-**20**) konnte dabei in 87%iger Ausbeute isoliert werden.

Eine alternative Schutzgruppe wäre die Acetatgruppe gewesen. Zwar konnte dünnschichtchromatographisch ein vollständiger Umsatz von (\pm)-**6** zum acetylierten Produkt nachgewiesen werden, jedoch wurde, selbst nach vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum, nur das α,β -ungesättigte Keton (\pm)-**15** erhalten.

4.3 (\pm)-Drimenal ((\pm)-**24**)

Der nächste Schritt in der Synthese war die Herstellung des kupplungsfähigen Aldehyds (\pm)-**24** (siehe Abb. 4.8).

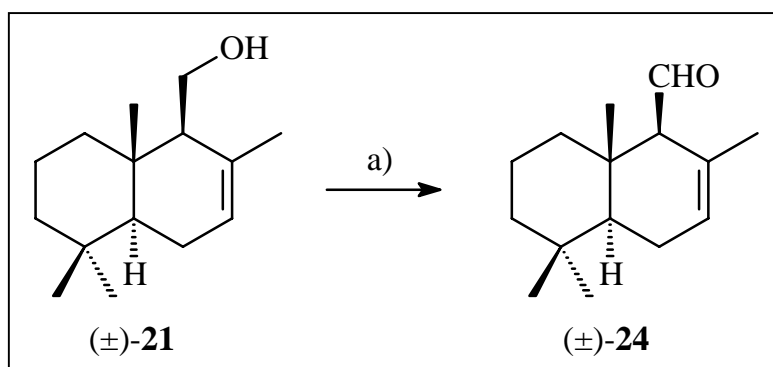


Abb. 4.8: Synthese von (\pm)-Drimenal ((\pm)-**24**)

a) PCC, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 98 %.

Die Oxidation des Alkohols (\pm)-**21** zum Aldehyd (\pm)-**24** gelingt wiederum fast quantitativ mit Hilfe von PCC in CH₂Cl₂.

4.4 Synthese des Aromaten

4.4.1 Formylierung vor der Kupplung

Beim Aromatenbaustein galt zunächst zu klären, ob die in Siphonodictyal C (**2**) benötigte Formylfunktion schon vor der Verknüpfung von Aromat und Drimenal eingeführt werden kann oder erst hinterher, auf der Stufe des Sesquiterpenarens. Neben der direkten Einführung der Formylfunktion sind auch solche Gruppen denkbar, die sich anschließend bzw. zu einem späteren Zeitpunkt in eine Formylgruppe umwandeln lassen.

Prinzipiell kommen drei Möglichkeiten näher in Betracht:

- I** Einführen der Formylfunktion und Schutz als Acetal (**A**);
- II** Einführen einer Alkoholfunktion (**B**) bzw. Schutz als Ether (**C**) oder Ester;
- III** Einführen einer Säurefunktion bzw. Schutz als Ester;

Als Kupplungsmethode sollte die Reaktion eines lithiierten Aromaten mit einem Aldehyd verwendet werden; aus diesem Grund scheidet **III**, der Schutz der Säure als Ester sowie eine ungeschützte Formylgruppe von vornherein aus.

Abb. 4.9 zeigt drei Moleküle mit denen die Kupplungseigenschaften untersucht wurden. (Synthese der Aromaten und Kupplungseigenschaften von **B** und **C** siehe [57]). Als Grundbaustein des Aromaten wurde käufliches Sesamol gewählt, da es die benötigten OH-Gruppen in der richtigen Anordnung besitzt, wobei zwei davon bereits durch eine relativ unreaktive Methylenbrücke geschützt sind.

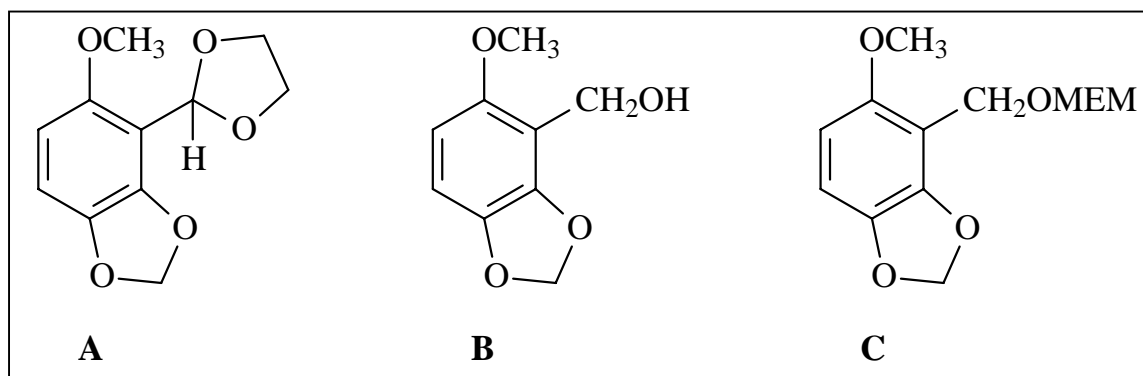


Abb. 4.9: Synthetisierte Sesamolderivate zur Überprüfung der Kupplungseigenschaften

Diese Verbindungen wurden jeweils mit n-BuLi/TMEDA (je 1,3 Äquivalente; bei **B** 2,6 Äquivalente) bei 0° C bzw. -78° C deprotoniert und anschließend mit (±)-Drimenal ((±)-**24**) umgesetzt. Bei Verbindung **A** hat sich gezeigt, dass ausschließlich am Acetal-Kohlenstoff deprotoniert wird und nicht am Kern. Die Ergebnisse von **B** und **C** waren identisch: es kam zu keiner Kupplung und außerdem wurde eine Umlagerung des (±)-Drimenals ((±)-**24**) zum (±)-Drim-8,9-en-11-al beobachtet. Diese Untersuchungen zeigen, dass es nicht möglich ist, einen Aldehyd mit einem Aromaten zu koppeln, der Protonen in Benzylstellung besitzt. Aus diesem Grund kann die Formylierung des Aromaten erst nach der Kupplung von Driman und Aromat erfolgen.

4.4.2 Brom-Lithium-Austausch

Während bei den obigen Verbindungen (**A-C**) eine Deprotonierung auf Grund des ortho-Effektes [58] der Methoxygruppe nur an einem Kohlenstoff möglich ist, so ist bei Sesamolmethylether eine Deprotonierung sowohl in Pos. 2 als auch in Pos. 6 vorstellbar. Deuterierungsexperimente zeigten, dass die Lithiierung ausschließlich in Pos. 2 stattfindet, unabhängig von der Temperatur oder der gewählten lithiumorganischen Verbindung.

Allerdings konnte dieses Problem durch eine Bromierung umgangen werden. Versetzt man Sesamolmethylether bei 0° C mit einem Äquivalent Br₂, so erhält man ausschließlich 6-Bromsesamolmethylether. Mit Hilfe eines Brom-Lithium-Austausches [59] bei tiefen Temperaturen sollte es demnach möglich sein den gewünschten 6-Lithiumsesamolmethylether zu erhalten.

Bei Untersuchungen [59] zum Brom-Lithium-Austausch zeigte sich sehr schnell, dass die Ergebnisse von Barrero et al. [60] am gleichen Aromatensystem nicht zu reproduzieren waren. Der Umsatz von 6-Bromsesamolmethylether mit t-BuLi bei -78° C für 45 min ergab nach Zusatz von D₂O ausschließlich das dehalogenierte Produkt. Weitere Untersuchungen [59] zeigten, dass erst mit dem Absenken der Temperatur auf -100° C, Verkürzung der Reaktionsdauer auf 5 min und dem Wechsel zu n-BuLi als Lithiierungsreagenz das deuterierte Produkt in 67 %iger Ausbeute erhalten werden konnte; die restlichen 33 % waren weiterhin dehalogener Aromat. Um eine vollständige Umsetzung des Aldehyds zu gewährleisten, wurden zur Kupplung jeweils zwei Äquivalente des Aromaten eingesetzt.

4.4.3 TBDMS-Schutzgruppe

Die nächste Frage, die es zu klären galt, war die Art der Schutzgruppen. Wie schon erwähnt, hat der Einsatz von Sesamol als Startmolekül gewisse Vorteile. Doch zunächst war zu klären, ob die Methylendioxygruppe entfernenbar ist. Durch Umsatz mit Lewis-Säuren wie BCl_3 [61] oder BBr_3 [62] konnte die Schutzgruppe in kurzer Zeit und mit guten Ausbeuten abgespalten werden.

Bei der Wahl der zweiten Schutzgruppe wurden zunächst die Angaben aus der Literatur [60] übernommen, in der die isolierte OH-Gruppe mit t-Butyldimethylsilyl (TBDMS) geschützt wurde [63]. Abb. 4.10 zeigt die Synthese des entsprechenden Aromaten.

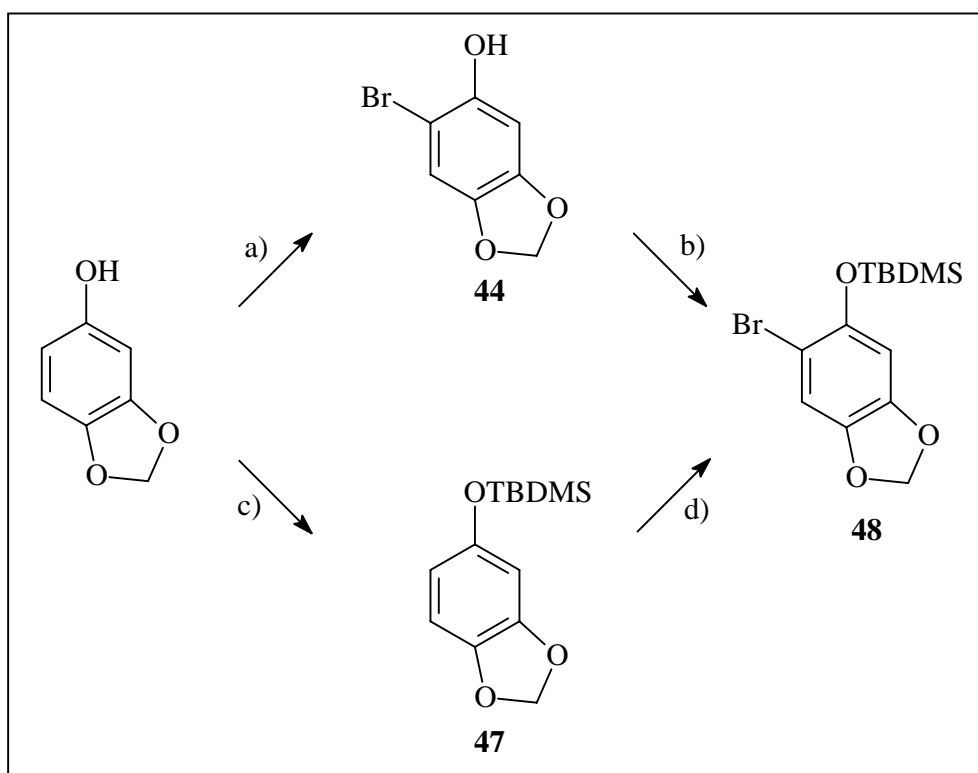


Abb. 4.10: Synthese des TBDMS-geschützten Aromaten

- a) Br_2 , THF, 0°C , 5 min, 98 %.
- b) NaH, TBDMSCl, THF, 0°C , 15 min, RT, 2 h, 94 %.
- c) NaH, TBDMSCl, THF, 0°C , 15 min, RT, 2 h, 98 %.
- d) Br_2 , THF, 0°C , 5 min, 95 %.

Bei der Synthese von 6-Bromsesamol-TBDMS-ether (**48**) zeigte sich, dass Sesamol zunächst bromiert und anschließend die OH-Gruppe geschützt werden kann oder umgekehrt. Arbeitstechnisch ist es günstiger, zunächst Sesamol-TBDMS-ether (**47**) herzustellen und dann zu bromieren, da eine chromatographische Reinigung von **47** nicht unbedingt notwendig ist.

Nach der Bromierung muss das Produkt auf jeden Fall chromatographisch gereinigt werden; durch die Reaktionssequenz c) und d) erfolgt die Reinigung auf der Stufe von **48**. Bei der Reaktionssequenz a) und b) wären zwei chromatographische Reinigungen notwendig, da im Hinblick auf die Kupplung, **48** sauber sein sollte.

Bei dem Versuch (\pm)-Drimenal ((\pm)-**24**) und **48** zu kuppeln, traten jedoch Probleme auf. Wie in [64] beschrieben, neigt die TBDMS-Gruppe in lithiierten aromatischen Verbindungen zur ortho-Verschiebung (siehe Abb. 4.11).

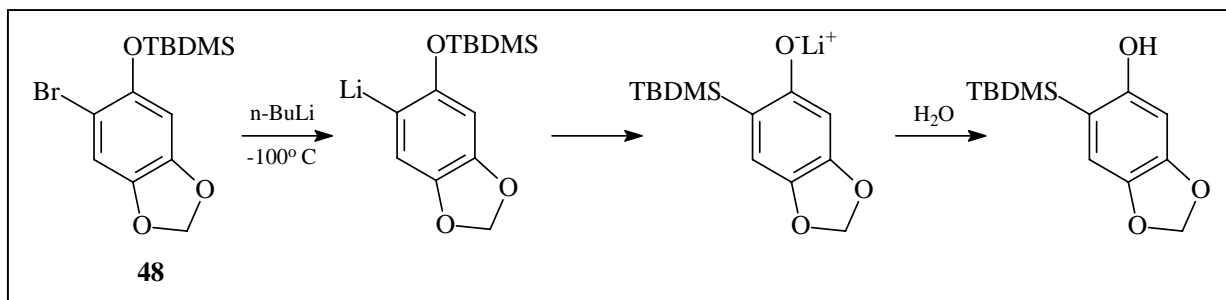


Abb. 4.11: Umlagerung der TBDMS-Gruppe

Auch bei mehrmaligen Versuchen konnte, im Gegensatz zur Literatur [60], keine Kupplung des Aromaten **48** mit (\pm)-Drimenal ((\pm)-**24**) festgestellt werden.

4.4.4 Ph₂CH₃Si-Schutzgruppe

Eine Silizium-haltige Schutzgruppe, die in lithiierten Aromaten nicht zur ortho-Verschiebung neigt, ist die Diphenylmethyilsilyl-Gruppe [64]. Abb. 4.12 zeigt die Synthese des entsprechenden Aromaten.

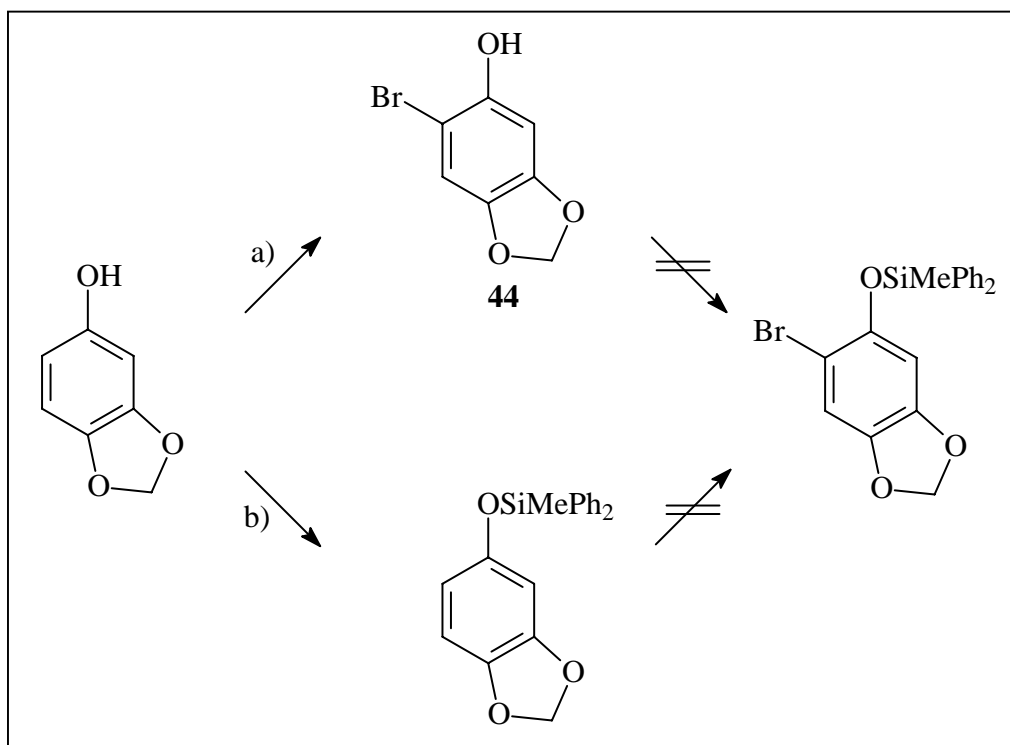


Abb. 4.12: Synthese des SiMePh₂-geschützten Aromaten

a) Br₂, THF, 0° C, 5 min, 98 %.

b) NaH, SiMePh₂Cl, THF, 0° C, 15 min, RT, 2 h, 96 %.

Im ersten Schritt gelang es, Sesamol mit einer Ausbeute von 96 % mit SiMePh₂Cl zu schützen. Allerdings war es nicht möglich, diesen Aromaten zu bromieren, da immer Zersetzung festzustellen war. Auch die andere Methode, den bereits bromierten Aromaten zu schützen, gelang nicht.

4.4.5 MEM-Schutzgruppe

Eine weitere Schutzgruppe, die den oben geschilderten Anforderungen entspricht, ist die MEM-Gruppe [65]. Obwohl MEM-geschützte Alkohole sehr oft als Ether bezeichnet werden, handelt es sich bei ihnen in Wirklichkeit um Acetale. Abb. 4.13 zeigt die Synthese des entsprechenden Aromaten.

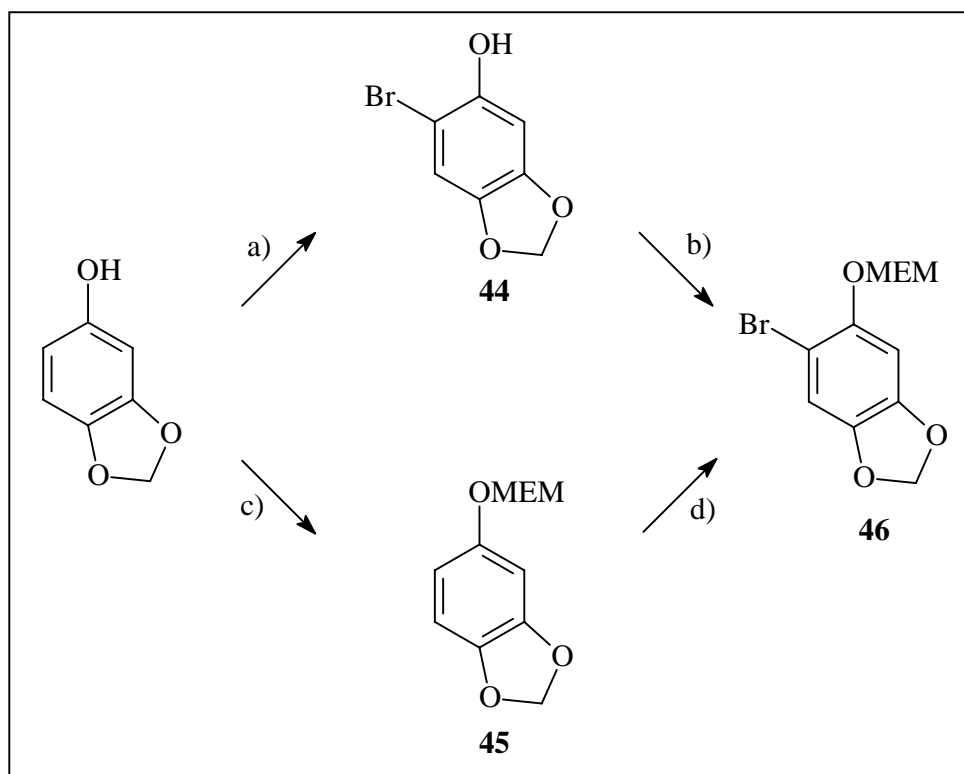


Abb. 4.13: Synthese des MEM-geschützten Aromaten

- a) Br₂, THF, 0° C, 5 min, 98 %.
- b) NaH, MEMCl, THF, 0° C, 15 min, RT, 2 h, 75 %.
- c) NaH, TBDMSCl, THF, 0° C, 15 min, RT, 2 h, 72 %.
- d) Br₂, THF, 0° C, 5 min, 95 %.

Auch hier gibt es in den beiden Syntheserouten kaum Unterschiede; Route a) b) weist eine etwas bessere Gesamtausbeute als die alternative c) d) Route auf.

4.5 (±)-5-(7'-Drimen-11'-yl)-2,3-methylenedioxy-6-methoxybenzaldehyd ((±)-29)

Abb. 4.14 zeigt die Synthese von (±)-29 ausgehend von (±)-Drimal ((±)-24).

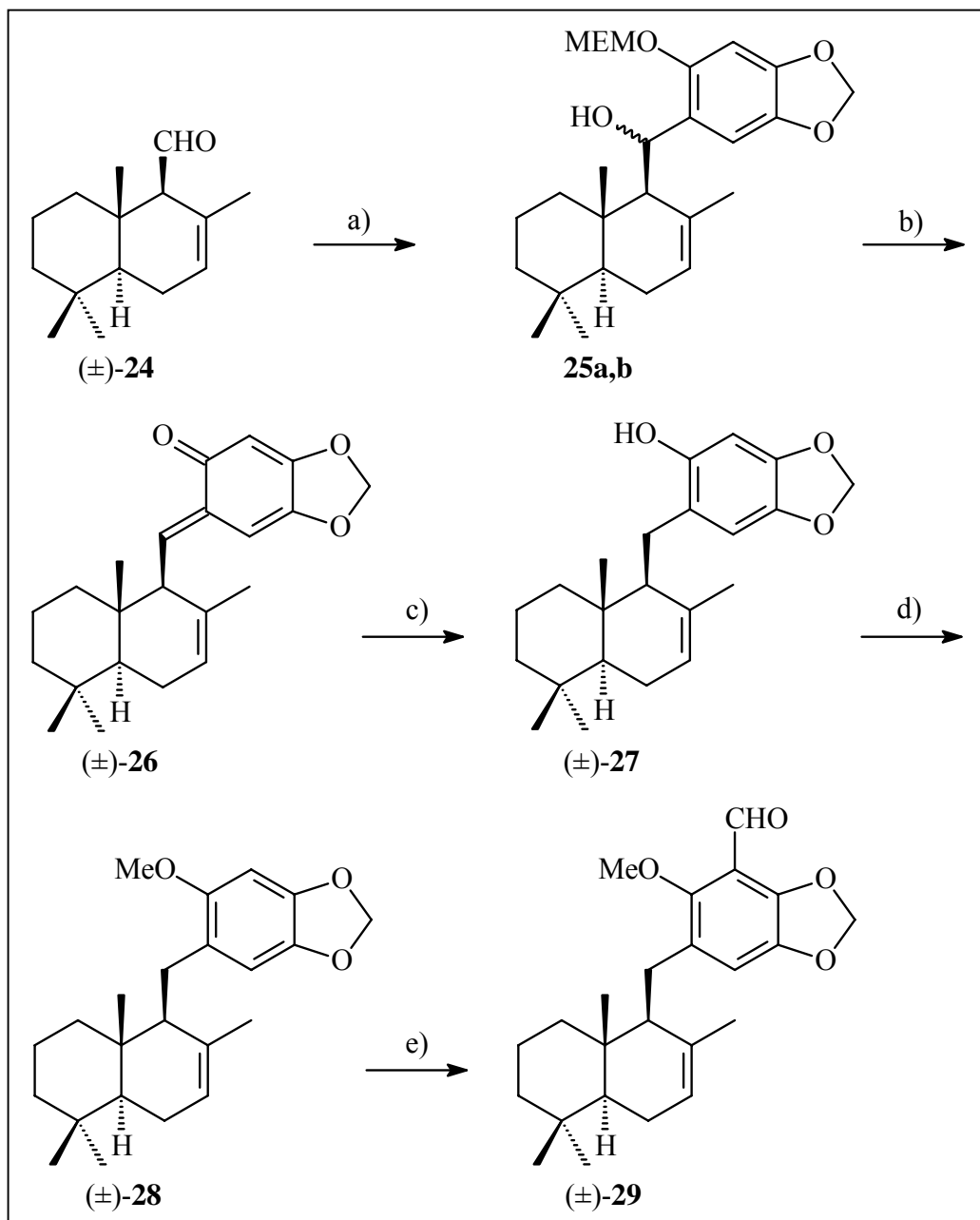


Abb. 4.14: Synthese von geschütztem Siphonodictyal C

- a) 6-Lithium-sesamol-MEM-ether, THF, -100°C , 5 min, -100°C -RT, 2 h.
- b) PTS, THF/H₂O (10:1), 40°C , 30 min, 69 % (2 Stufen).
- c) NaBH₄, EtOH, RT, 30 min, 91 %.
- d) DMS, THF, RT, 30 min, 96 %.
- e) n-BuLi, TMEDA, DMF, 0°C , 30 min, RT, 16 h, 78 %.

Um eine vollständige Umsetzung des Aldehyds (\pm)-**24** zu gewährleisten, wurden zur Kupplung zwei Äquivalente des Aromaten **46** eingesetzt. Hierzu wurde der Aromat in THF gelöst und auf -100°C abgekühlt. Nach Zugabe von $n\text{-BuLi}$ und einer Wartezeit von 5 min wurde der ebenfalls in THF gelöste Aldehyd zugegeben, das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf RT gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung konnte an Hand des DCs festgestellt werden, dass sowohl die Kupplungsprodukte **25a,b** als auch der dehalogenierte Aromat **45** entstanden waren, die etwa dieselben R_f -Werte aufwiesen, was eine chromatographische Trennung der beiden Substanzen auf Kieselgel unmöglich machte. Selbst eine Trennung auf RP-Material war schwierig. Allerdings besteht auch keine Veranlassung die Substanzen zu trennen, da zum einen das Kupplungsprodukt **25a,b** sowieso ein Diastereomergemisch ist, welches chromatographisch nicht zu trennen ist und zum anderen der Sesamol-MEM-ether (**45**) bei der anschließenden Reaktion nicht stört.

Durch Behandlung der Kupplungsprodukte **25a,b** mit p -Toluolsulfonsäure (PTS) in THF/ H_2O bei leicht erhöhter Temperatur kam es zur Abspaltung der MEM-Schutzgruppe und zur benzylichen Dehydratisierung [60]. Abb. 4.15 zeigt den möglichen Mechanismus dieser Umlagerung.

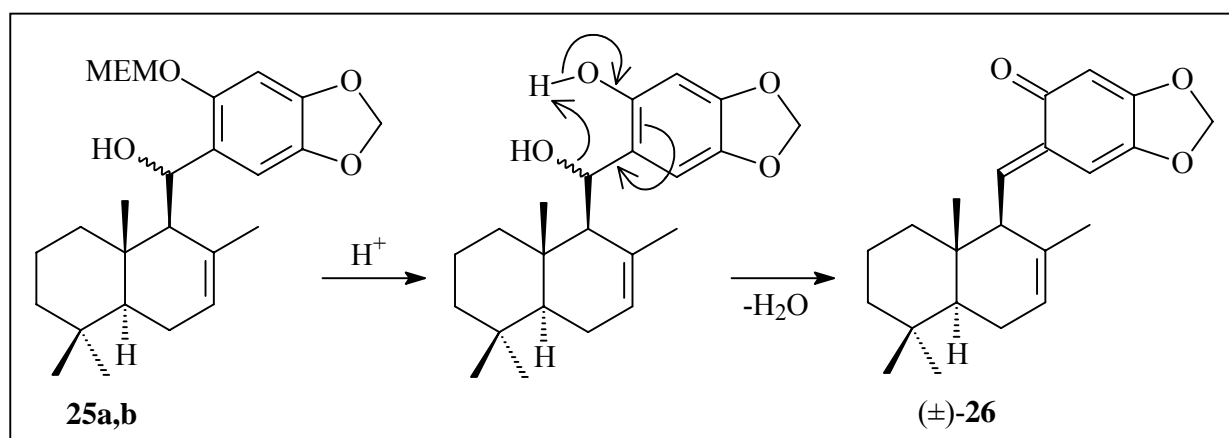


Abb. 4.15: Möglicher Mechanismus der benzylichen Dehydratisierung

Zunächst wird die MEM-Schutzgruppe säurekatalysiert abgespalten. Das so entstandene, nicht fassbare Phenol lagert sich nun über einen günstigen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand in das Alkylidencyclohexadienon (\pm)-**26** um. Diese Tendenz zur Umlagerung ist höchstwahrscheinlich auch dafür verantwortlich, dass es unter diesen Reaktionsbedingungen überhaupt zur Abspaltung der MEM-Schutzgruppe kommt. Es hat sich gezeigt, dass es an dem in der Reaktionsmischung noch vorhandenen Sesamol-MEM-ether (**45**) zu keiner Abspaltung der Schutzgruppe kam. Dies wäre jedoch wünschenswert gewesen,

da sich die R_F -Werte von (\pm) -**26** und **45** auf Normalphase wiederum nicht unterschieden und eine Trennung so nicht möglich war. Erst unter Rückflussbedingungen war es möglich, die MEM-Schutzgruppe in Verbindung **45** abzuspalten, was allerdings zur Cyclisierung von (\pm) -**26** führte (siehe Abb. 4.16).

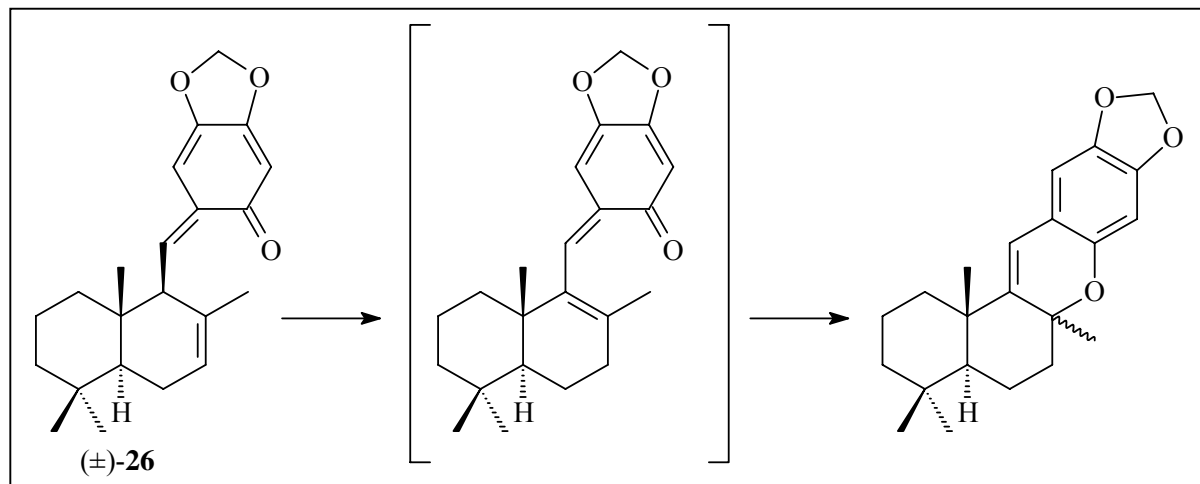


Abb. 4.16: Umlagerung von (\pm) -**26** bei erhöhten Temperaturen

Bei Verwendung von RP-Säulenmaterial ist man allerdings in der Lage (\pm) -**26** und **45** voneinander zu trennen. Man erhält (\pm) -**26** mit einer Ausbeute von 69 % über zwei Stufen.

Mit Hilfe von NaBH_4 in EtOH gelang die Reduktion des Alkylidencyclohexadienons (\pm) -**26** zum entsprechenden Phenol (\pm) -**27** in 91%iger Ausbeute. Um die freie OH-Gruppe zu schützen, wurde das Phenol (\pm) -**27** mit Et_3NOH in das Phenolat überführt und anschließend mit Dimethylsulfat (DMS) methyliert. Die Methoxyschutzgruppe wurde verwendet, da sich Methoxygruppen, die ortho-ständig zu einer Formylgruppe stehen mit BI_3 abspalten lassen [66] und weil Vorversuche mit entsprechenden Aromaten diese Untersuchungen bestätigten. Weiterhin gelang es im Arbeitskreis [57] an einem ähnlichen Sesquiterpenaren diese Methoxygruppe in sehr guten Ausbeuten abzuspalten (siehe Abb. 4.17).

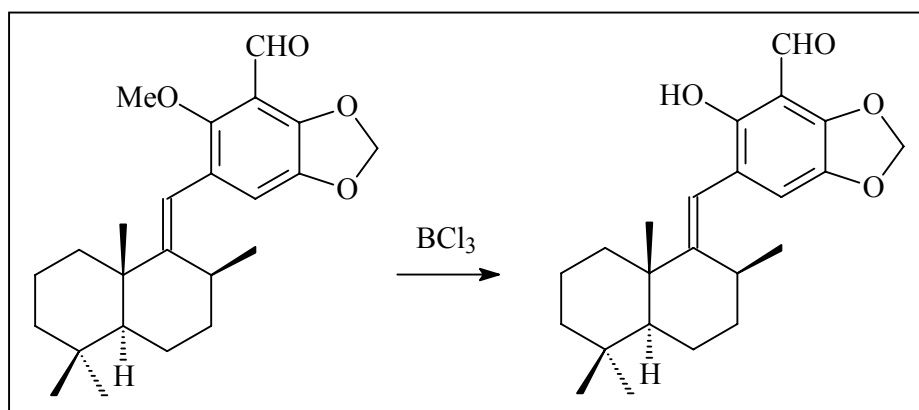


Abb. 4.17: Selektive Abspaltung einer Methoxygruppe mit BCl_3

Die anschließende Formylierung wurde bei -78°C durchgeführt. Dabei wurde (\pm)-**28** in THF gelöst und abgekühlt. Anschließend wurden 1,5 Äquivalente n-BuLi und TMEDA zur Deprotonierung zugegeben. Nach 30 min erfolgte die Zugabe von DMF, der Ansatz wurde aufgetaut und weitere 3 h bei RT gerührt. Allerdings konnte (\pm)-**29** nur in sehr schlechten Ausbeuten ($\leq 20\%$) isoliert werden. Erst durch eine Deprotonierung ohne TMEDA bei 0°C und einer Reaktionsdauer von 16 h konnte (\pm)-**29** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 78 % erhalten werden.

4.6 Abspaltung der Schutzgruppen

Wie schon erwähnt, sind Lewis-Säuren wie Borhalogenide in der Lage eine Methylendioxygruppe zu spalten. Tabelle 4.1 zeigt die Ergebnisse der Entschützungsversuche an der Verbindung (\pm)-**29**.

Lewis-Säure	Temp. in $^{\circ}\text{C}$	Ergebnis
BI ₃ [66]	0	Zersetzung
	-78	Zersetzung
BBr ₃ [62]	0	Zersetzung
	-78	Zersetzung
BCl ₃ /NBu ₄ I [67]	0	Zersetzung
	-78	Zersetzung
BCl ₃ /SMe ₂ [61]	0	Zersetzung
	-78	Zersetzung
BCl ₃ [68]	0	Zersetzung
	-78	Zersetzung
9-Br-BBN [69]	40	Zersetzung
	0	Zersetzung
AlI ₃ /CS ₂ [70]	20	Zersetzung

Tab. 4.1: Verwendete Lewis-Säuren zur Abspaltung der Schutzgruppen

Wie aus Tabelle 4.1 ersichtlich ist, führte keine Reaktion zu einem brauchbaren Ergebnis, obwohl die verwendeten Lewis-Säuren an isolierten Aromaten erfolgreich getestet wurden.

In Abhängigkeit von der Stärke der Lewis-Säure und der Temperatur zersetzte sich (\pm)-**29** mehr oder minder schnell, ohne dass auch nur ein definiertes Produkt fassbar gewesen wäre. Selbst die im Arbeitskreis gefundene selektive Abspaltung einer zur Formylfunktion ortho-ständigen Methoxygruppe [57] mit BCl_3 (Ausbeute 81 %) (siehe Abb. 4.17) konnte mit Verbindung (\pm)-**29** nicht nachvollzogen werden. Wahrscheinlich ist (\pm)-**29** durch die Doppelbindung in Position 7,8 so aktiviert, dass es nach der Abspaltung der Schutzgruppe sofort zur Cyclisierung und zu weiteren Reaktionen kommt, die das gesamte Driman-Gerüst zerstören.

Auch PCl_5 ist in der Lage Methylendioxygruppen über eine Chlorierung der Methylenbrücke zu spalten [71]. Allerdings ist PCl_5 nicht kompatibel mit Doppelbindungen und wurde deshalb auch nicht getestet.

4.7 Weitere Schutzgruppen

Da sich die Methylendioxygruppe als ungeeignet erwiesen hatte, musste nun eine neue Schutzgruppe gefunden werden. Allerdings war die Suche sehr schwierig, da die Anforderungen an die Schutzgruppe nicht gerade einfach waren. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse kam eine Abspaltung der Schutzgruppe durch Verwendung von Säuren bzw. Lewis-Säuren nicht in Frage.

Bei der Diphenylketalgruppe handelt es sich um eine Variation der Methylendioxygruppe. Vorversuche zeigten, dass die Deuterierung zwar quantitativ abläuft, die Formylierung allerdings auf Grund sterischer Hinderung blockiert ist. Weiterhin führte der Br-Li-Austausch am Aromaten schon zu Zersetzung, so dass eine Kupplung nicht möglich war.

Prinzipiell kommt auch Dimethylketal als Schutzgruppe in Frage, da es leichter abspaltbar ist als eine Methylendioxygruppe. Allerdings führen die sauren Bedingungen bei der Abspaltung (6N HCl) [72] mit Sicherheit zur Cyclisierung und auch eine Hydratisierung der Doppelbindung ist nicht ausgeschlossen. Deshalb wurde auf eine weitergehende Untersuchung der Schutzgruppe verzichtet.

Zur Abspaltung einer MEM-Gruppe gibt es mehrere Möglichkeiten. Jedoch führt sowohl der Umsatz mit Lewis-Säuren (Borhalogeniden) [73] als auch mit TFA [74] mit Sicherheit jeweils zu Cyclisierungen und zum Abbau des Drimangerüsts.

Bei der Verwendung von THP-Gruppen tritt immer das Problem auf, dass Moleküle mit mehr als zwei THP-Gruppen sehr schlecht löslich sind. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, nur die beiden zueinander ortho-ständigen OH-Gruppen als THP-Ether zu schützen. Allerdings gelang es nicht, ausgehend von 3,4-Dihydroxyanisol beide Hydroxygruppen mit THP zu schützen. Es konnte immer nur Zersetzung des Aromaten festgestellt werden.

Weiterhin wäre auch die Abspaltung der THP-Gruppen nicht ganz unproblematisch. Es ist durchaus vorstellbar, dass die dabei zu verwendende Oxalsäure-Lsg. (pH=1) auch eine Cyclisierung begünstigt.

Auf die Probleme bei der Verwendung von TBDMS-Gruppen wurde schon bei der Besprechung der Kupplung eingegangen. Dieselben Probleme treten auch nach der Kupplung auf, da für die Formylierung auch lithiiert werden muss und somit wieder eine Möglichkeit zur ortho-Verschiebung der TBDMS-Gruppe gegeben ist.

Die Benzyl-Schutzgruppe hat den großen Vorteil, dass sie unter neutralen Bedingungen hydrogenolytisch abspaltbar ist. Bei entsprechender Wahl der Bedingungen ist es sogar möglich die Schutzgruppe in Anwesenheit einer Doppelbindung abzuspalten [75]. Allerdings hat sich gezeigt, dass bei Verwendung von Benzylschutzgruppen zum einen die Ausbeuten bei der Kupplung dramatisch absinken ($\approx 30\text{-}40\%$) und zum anderen keine Formylierung möglich ist. Deuterierungsversuche ergaben, dass die Deprotonierung nicht am Aromaten sondern in Benzylstellung der Schutzgruppe erfolgt.

An dieser Stelle wurden die Untersuchungen zur Synthese von Siphonodictyal C (**2**) beendet.

4.8 Neue Struktur von Siphonodictyal C

Im Jahr 2003 berichtete eine amerikanische Arbeitsgruppe [76] von der Isolierung mehrerer Sesquiterpenarene aus *Siphonodictyon* sp.. Eine der Verbindungen zeigte ein im Vergleich zu Siphonodictyal C (**2**) identisches ^1H und ^{13}C -NMR-Spektrum, jedoch deutete die Summenformel ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{SNa}$) auf die Anwesenheit einer Sulfat-Gruppe hin. Nähere Analysen der MS-Spektren zeigten, dass bei der von Sullivan et. al. [25] benutzten EIMS-Methode die Sulfatgruppe sofort verloren geht und aus diesem Grund auch nicht detektiert wird. Durch den Wechsel zu ESI- bzw. FAB-MS konnte die Sulfatgruppe jedoch zweifelsfrei nachgewiesen werden. Auf Grund von Berechnungen der chemischen Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffe wurde eine neue Struktur für Siphonodictyal C vorgeschlagen (siehe Abb. 4.18).

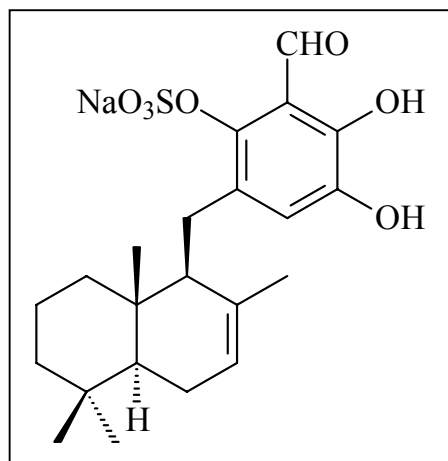


Abb. 4.18: Die neue Struktur von Siphonodictyal C

5. Synthese von Yahazunol

5.1 Erste Yahazunolsynthese

Die erste Totalsynthese [77] [78] von Yahazunol (**1**) geht über Zonarol als entscheidende Zwischenstufe und benutzt als Aufbaureaktion des Sesquiterpenarens den Umsatz von (-)-Albicanal mit einem lithiierten Aromaten (siehe Abb. 5.1).

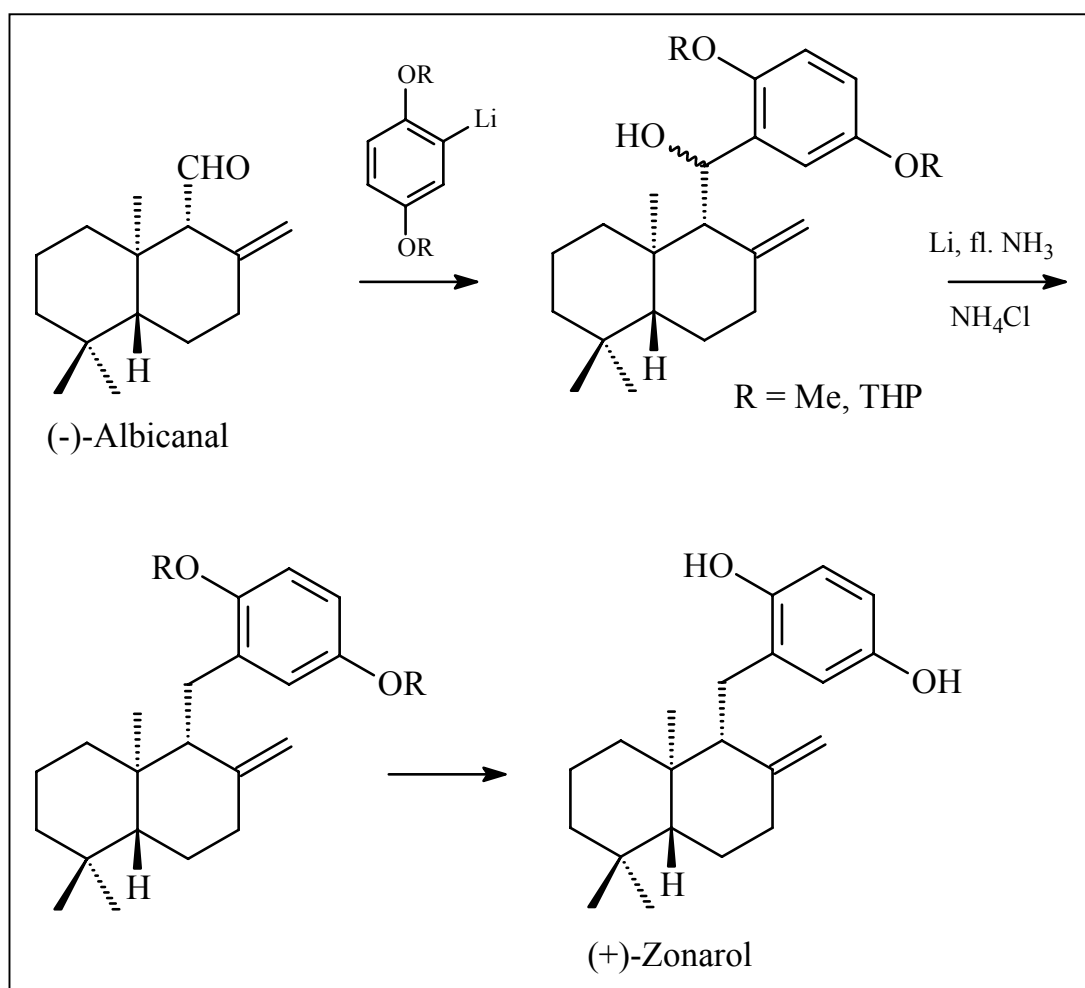


Abb. 5.1: Darstellung von (+)-Zonarol

Zunächst wird (-)-Albicanal mit lithiiertem Hydrochinondimethyl- bzw. di-THP-ether zur Reaktion gebracht und man erhält als Kupplungsprodukt die entsprechenden diastereomeren Benzylalkohole. Die benzyliche OH-Gruppe wird anschließend durch eine Desoxygenierung unter modifizierten Birch-Bedingungen entfernt und man erhält Zonaroldimethyl- bzw. -di-THP-ether. Durch Abspaltung der Schutzgruppen erhält man schließlich Zonarol.

5.2 1,4-Addition unter Verwendung von Methylschutzgruppen

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Yahazunol (**1**) ergibt sich durch die Racematspaltung von (\pm)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm)-**3**) mit (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol: Wie schon beschrieben lässt sich (+)-11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((+)-**6**) leicht durch Wasserabspaltung in ein α,β -ungesättigtes Keton umwandeln. Dies wiederum reagiert mit Cupraten in einer 1,4-Addition.

5.2.1 Chemie der Cuprate

Während Grignard-Verbindungen mit α,β -ungesättigten Ketonen eine 1,2-Addition eingehen [79], zeigen Cuprate eine 1,4-Addition [80] (siehe Abb. 5.2).

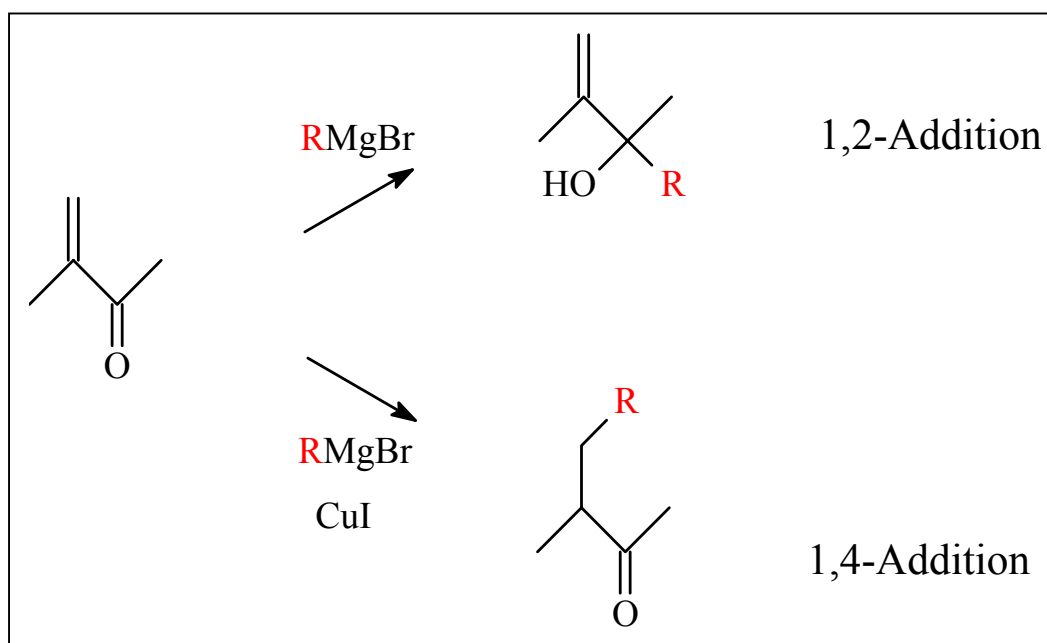


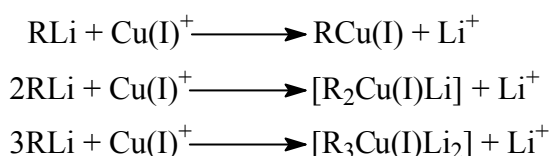
Abb. 5.2: Unterschied zwischen Grignard- und Cupratverbindungen bei der Reaktion mit α,β -ungesättigten Ketonen

Im Allgemeinen unterscheidet man drei Arten von Cupraten:

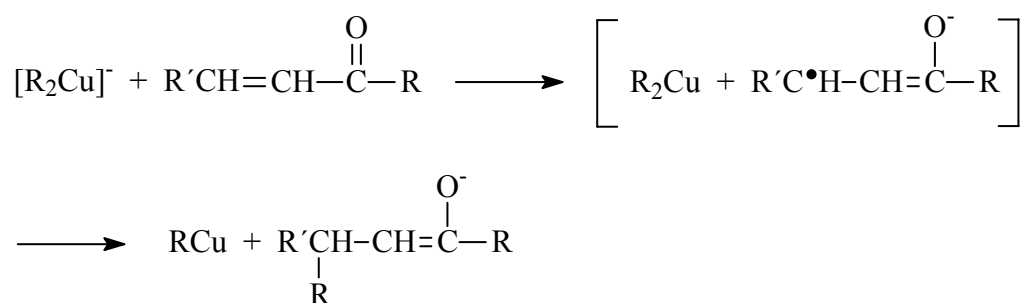
- | | |
|-------------------------|--|
| a) Gilman-Cuprate [81] | aus lithiierten Verbindungen mit CuI |
| b) Normant-Cuprate [82] | aus Grignard-Verbindungen mit CuI |
| c) Knochel-Cuprate [83] | aus Zink-organischen Verbindungen und $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiBr}$ |

Organokupfer-Reagenzien der Zusammensetzung 1:1 erhält man direkt aus einem Halogenid und Kupfermetall, das durch Reduktion von Kupfer(I)-Salzen mit hoch reaktivem Naphthalinlithium erzeugt wird [84].

Gilman-Cuprate wurden in der Vergangenheit genauer untersucht. Mechanistische Untersuchungen deuten auf die Beteiligung einer sehr schnell reagierenden Organokupfer-Zwischenstufe hin. In späteren Untersuchungen konnten mehrere Organokupfer-Verbindungen durch Reaktion von Organolithium-Verbindungen mit Kupfersalzen nachgewiesen werden [85].



Die genaue Struktur der Normant-Cuprate ist unbekannt. Vieles deutet daraufhin, dass verschiedene Spezies mit variierenden Mg:Cu-Verhältnissen miteinander im Gleichgewicht stehen [86]. Der Mechanismus der 1,4-Addition von Cupraten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist noch nicht vollständig geklärt. Ein möglicher Mechanismus beinhaltet einen schnellen Elektronentransfer-Schritt:



Da es aber keinen Hinweis auf freie Radikale bei der Reaktion gibt, müssten die Radikale hierbei schneller kombinieren als auseinander diffundieren [87].

5.2.2 (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**)

Abb. 5.3 zeigt die Synthese von (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**) via 1,4-Addition [88] [89].

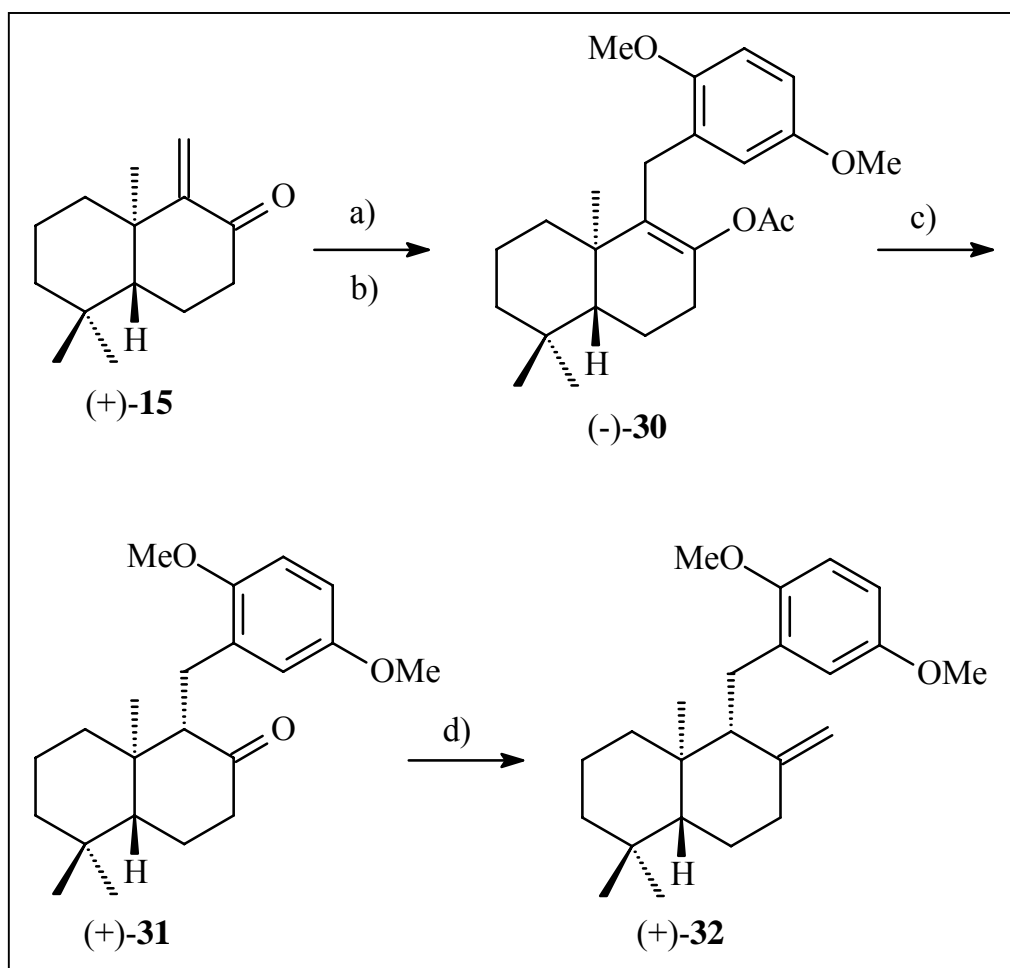


Abb. 5.3: Synthese von (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**)

a) 2,5-Dimethoxyphenylmagnesiumbromid, CuI, 0° C, 10 min, RT, 1 h.

b) Acetylchlorid, 0° C, 10 min, 88 %.

c) KOH, MeOH, RT, 6 h, 95 %.

d) Ph_3PCH_2 , THF, 80° C, 48 h, 76 %.

Das α,β -ungesättigte Keton (+)-**15** wird mit dem Cuprat, das aus 2,5-Dimethoxyphenylmagnesiumbromid und CuI bei 0° C erhältlich ist, umgesetzt. Die Grignard-Verbindung lässt sich leicht aus Bromhydrochinondimethylether und Mg-Spänen in THF unter Rückfluss herstellen. Gibt man anschließend die Grignard-Verbindung bei 0° C zu CuI, so entsteht innerhalb von 10 min das Cuprat. Durch Zugabe des α,β -ungesättigten Ketons (+)-**15** erfolgt schließlich die 1,4-Addition. Nach einer Reaktionsdauer von 1 h bei RT wird der Ansatz erneut auf 0° C abgekühlt, um durch Zugabe von Acetylchlorid das entstandene

Enol als Enolacetat (–)-**30** abzufangen und zu isolieren. Das Enolacetat (–)-**30** lässt sich schließlich quantitativ zum entsprechenden 12-Norsesquiterpenaren (+)-**31** verseifen. Dabei entsteht ausschließlich das Produkt mit *S*-Konfiguration am C-9.

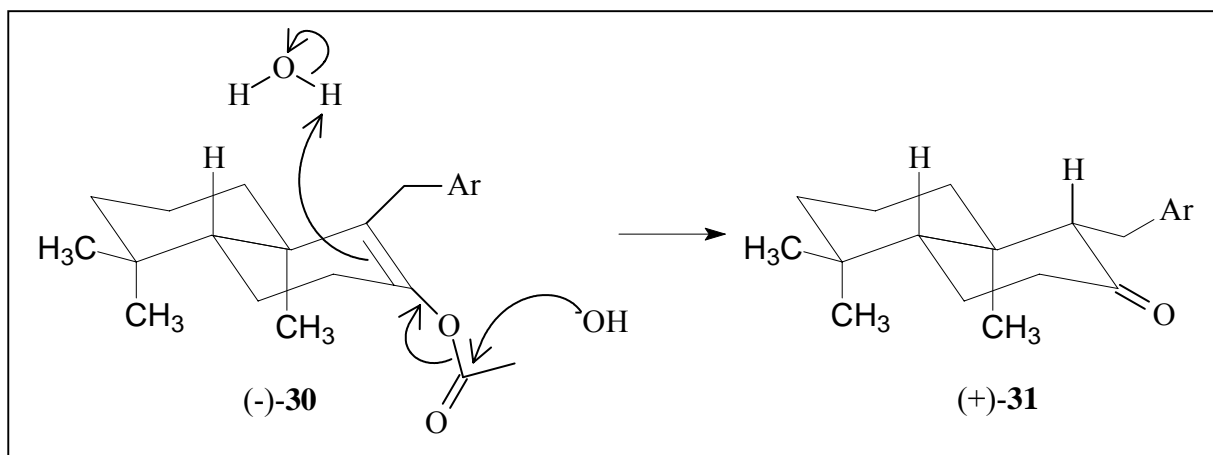


Abb. 5.4: Mechanismus der Verseifung des Enolacetates (–)-**30**

Der Grund hierfür dürfte sein, dass sowohl die 15-Methyl-Gruppe als auch die Methylgruppe des Acetats die Unterseite des Moleküls abdecken, so dass sich das Wassermolekül nur von der Oberseite her nähern kann. Abb. 5.5 zeigt eine räumliche Struktur des Enolacetates (–)-**30** basierend auf energetischen Berechnungen. Außerdem ist (+)-**31** mit dem Aromaten in äquatorialer Position auch das thermodynamisch kontrollierte Produkt.

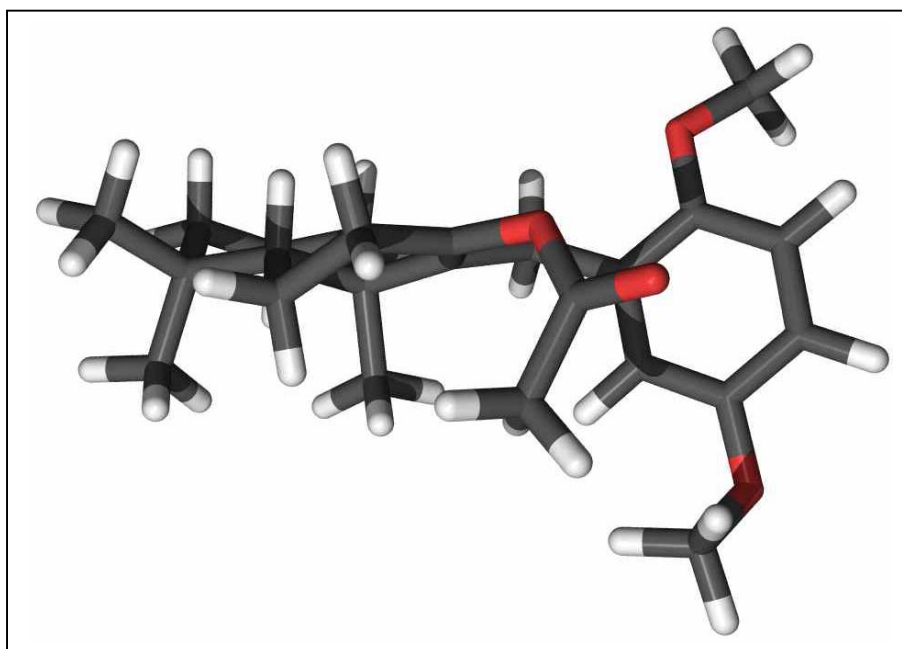


Abb. 5.5: Durch Energieminimierung berechnete Struktur des Enolacetates (–)-**30**

Wie man deutlich erkennt, ist die Doppelbindung des Moleküls sowohl von der Methylgruppe C-15 als auch der Methylgruppe des Acetats von unten her abgeschirmt. Von oben ist die Annäherung eines Wasser-Moleküls an die Doppelbindung viel weniger gehindert.

Prinzipiell ist es möglich, statt des Normant-Cuprats ein Gilman-Cuprat zu verwenden. Allerdings waren hierbei sowohl die Ausbeuten schlechter als auch die chromatographische Aufarbeitung des Enolacetats (–)-**30** bereitete erheblich mehr Probleme.

Wie in [77] schon beschrieben, gelangt man durch eine reduktive Methylierung der Oxofunktion von (+)-**31** nur zu einer Verbindung mit axialer und nicht mit äquatorialer OH-Gruppe, wie sie in Yahazunol vorkommt. Grund hierfür ist, dass die 15-Methylgruppe die Annäherung des Moleküls aus axialer Richtung blockiert. Folglich kann sich das metallorganische Reagenz nur aus äquatorialer Richtung nähern, was in einer axialen OH-Gruppe resultiert. Aus diesem Grund muss die Oxofunktion in eine Methylengruppe umgewandelt werden, da man diese über eine Epoxidierung in eine äquatoriale OH-Gruppe umformen kann [90]. Die exocyclische Doppelbindung erhält man durch den Umsatz von (+)-**31** mit dem Wittigreagenz Ph_3PCH_2 , welches aus $\text{PH}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ und n-BuLi bei -78°C erhältlich ist. Nach zweitägigem Rühren bei 80°C beträgt die Ausbeute an (+)-**32** 76 %.

5.2.3 (+)-Yahazunoldimethylether ((+)-**34**)

Abb. 5.6 zeigt die Darstellung von (+)-Yahazunoldimethylether ((+)-**34**).

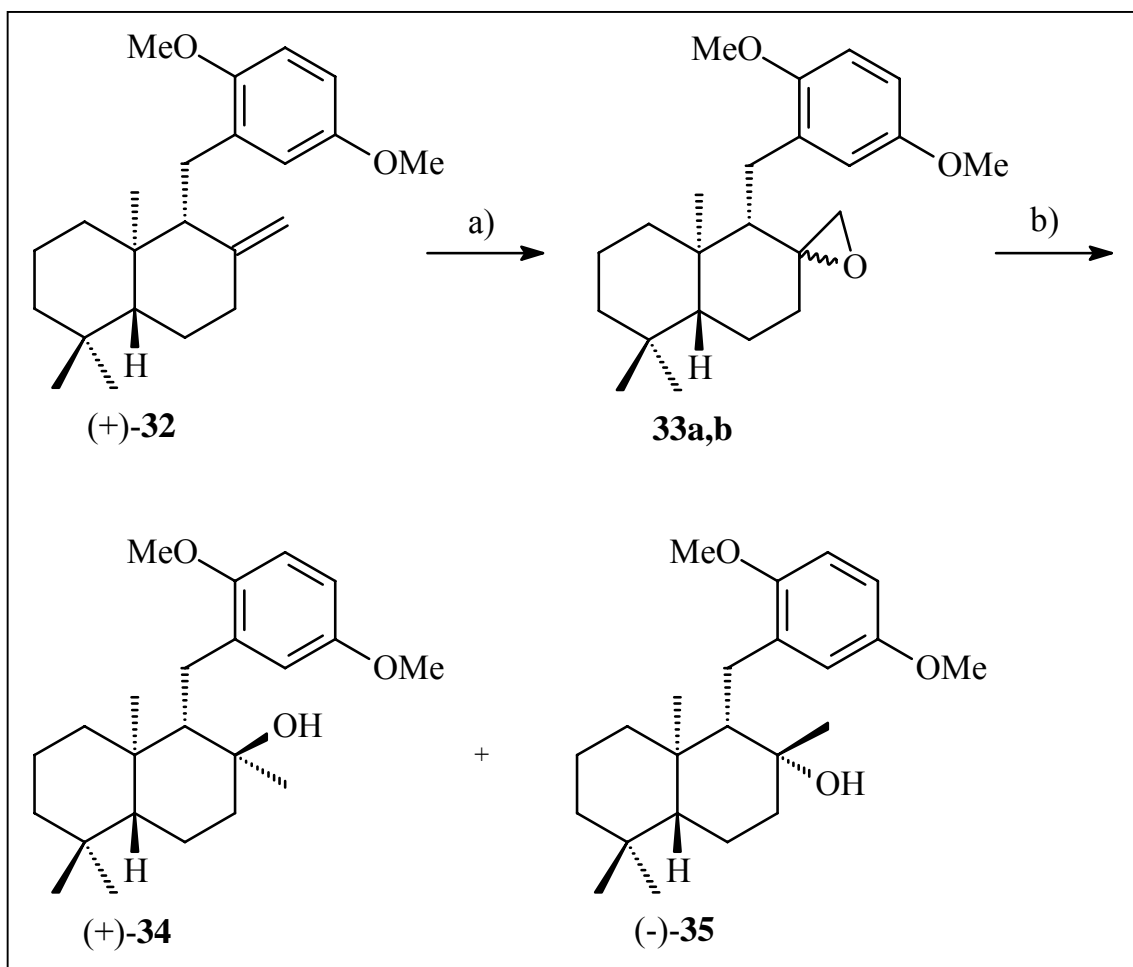


Abb. 5.6: Synthese von Yahazunoldimethylether ((+)-**34**)

a) MCPBA, CH_2Cl_2 , RT, 30 min, 86 %.

b) LiAlH_4 , Et_2O , RT, 30 min, 98 % ((+)-**34**/ (–)-**35** 5:2).

Mit Hilfe von MCPBA gelang es, die exocyclische Doppelbindung mit einer Ausbeute von 86 % zu epoxidieren. Die so erhaltenen diastereomeren Epoxide **33a,b** konnten auf dieser Stufe chromatographisch nicht getrennt werden. Allerdings ist eine Reinigung nötig, da noch vorhandene MCPBA die nachfolgende reduktive Öffnung der Epoxide stört. Da sich die Epoxide bei säulenchromatographischer Reinigung zersetzen, wurden die Rohprodukte durch Adsorption an RP-Material und Herauslösung von MCPBA durch ein $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch von selbiger abgetrennt. Durch Eluierung mit MeCN konnte **33a,b** schließlich mit einer Ausbeute von 86 % erhalten werden.

Anschließend wurden die Epoxide mit LiAlH_4 geöffnet. Die so erhaltenen diastereomeren Alkohole wurden chromatographisch getrennt. Das Verhältnis von (+)-Yahazunoldimethylether ((+)-**34**) zu (–)-8-Epiyahazunoldimethylether ((–)-**35**) betrug hierbei 5:2. Der Grund hierfür ist die Vorkomplexierung der Lewis-Säure MCPBA an den freien Methyletherelektronenpaaren an der Oberseite des Moleküls (+)-**32**. Dabei entsteht hauptsächlich das Epoxid mit äquatorialem Sauerstoff und axialer Methylengruppe.

Die Überprüfung der axialen Konfiguration der 12-Methylgruppe von (+)-**34** wurde durch ein ROESY-Experiment (Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) bestätigt [77]. Mit Hilfe des in der Gruppe verwendeten Computerprogramm „CORINA“ [91] [92] wurde eine Berechnung der Struktur durchgeführt. Hierbei ist die erwähnte NOE-wechselwirkung durch den Pfeil gekennzeichnet (siehe Abb. 5.7).

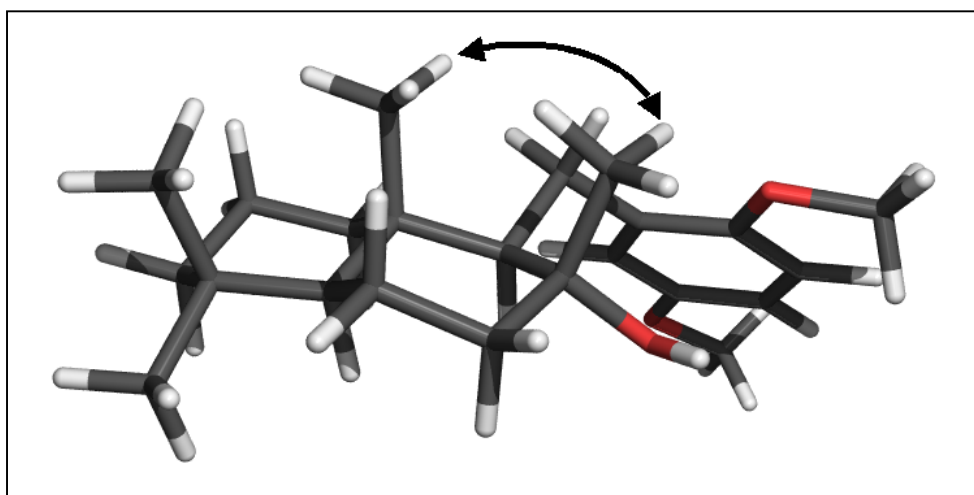


Abb. 5.7: Durch Energieminimierung errechnete Struktur von
(±)-Yahazunoldimethylether ((+)-**34**)

Die Methylschutzgruppen von (+)-**34** ließen sich nicht abspalten. Sowohl der Einsatz von Lewis-Säuren als auch Oxidationsversuche mit CAN führten zur Zersetzung des Sesquiterpenarens. Die alternativ in Frage kommende Schutzgruppe THP schied aus, da Vorversuche zeigten, dass die tertiäre OH-Gruppe in Pos. 12 Säure empfindlich ist und zum Abspalten der THP-Gruppe eine oxalsäure Lösung (pH=1) nötig ist. Aus diesem Grund musste die Abspaltung der Schutzgruppen vor der Epoxidierung stattfinden.

5.2.4 Zonarol ((+)-**36**)

L. Syper et al. [93] beschrieben eine effektive und schonende Methode 1,4-Dimethoxybenzole mit Hilfe von CAN in die entsprechenden Chinone zu überführen. Die Ausbeuten der Reaktionen lassen sich erheblich steigern, wenn Pyridincarbonsäure, Pyrazincarbonsäure oder deren Derivate als Katalysator zugesetzt werden. Der Grund für diese Ausbeuteerhöhung dürfte in der Tatsache liegen, dass diese Moleküle in der Lage sind Ce(IV) zu komplexieren. Dadurch wird der Elektronentransfer zwischen dem Metallkation und dem zu oxidierenden Molekül erleichtert. Vergleichbar ist dies mit der Oxidation von anorganischen Salzen [94]. Die besten Ergebnisse wurden mit Pyridin-2,6-dicarbonsäure-N-oxid (**49**) erzielt, welches leicht durch N-Oxidation mit H_2O_2 (30%ig) in Gegenwart von Na_2WO_4 erhältlich ist [95]. Mit Hilfe dieser Reaktion gelang es (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**) zu demethylieren (siehe Abb. 5.8).

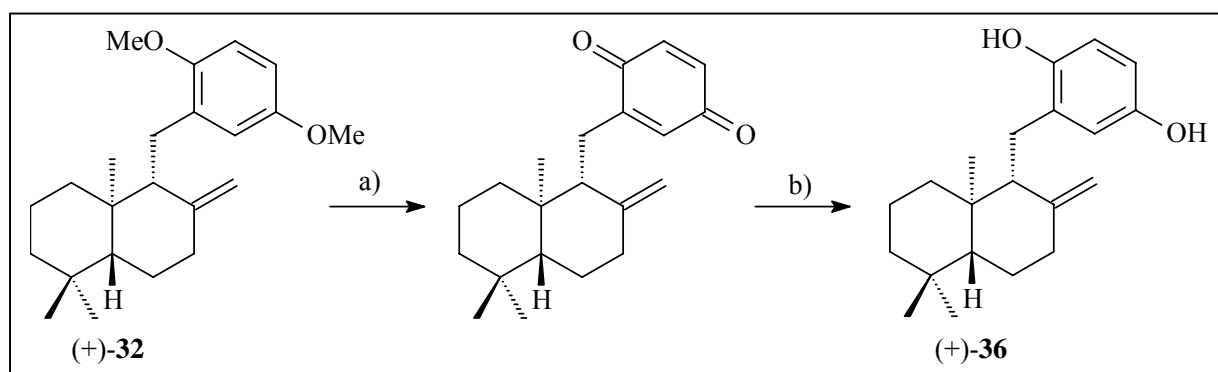


Abb. 5.8: Abspaltung der Methylschutzgruppen mittels CAN

a) CAN, **49**, MeCN/DMF/ H_2O (7:7:2), RT, 10 min.

b) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, THF/ H_2O (3:2), RF, 30 min, 55 %.

Da das entstandene Zonaron nicht allzu stabil ist, wurde auf eine Reinigung verzichtet und das Rohprodukt anschließend einer Reduktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in THF/ H_2O unterworfen [9]. Auf diesem Wege gelang zwar die Darstellung von Zonarol, jedoch betrug die Ausbeute über beide Stufen nur 55 %.

5.2.5 Reaktion von Zonarol ((+)-**36**) mit MCPBA

Die Umsetzung von Zonarol ((+)-**36**) mit MCPBA führte auch nicht zum gewünschten Epoxid (siehe Abb. 5.9).

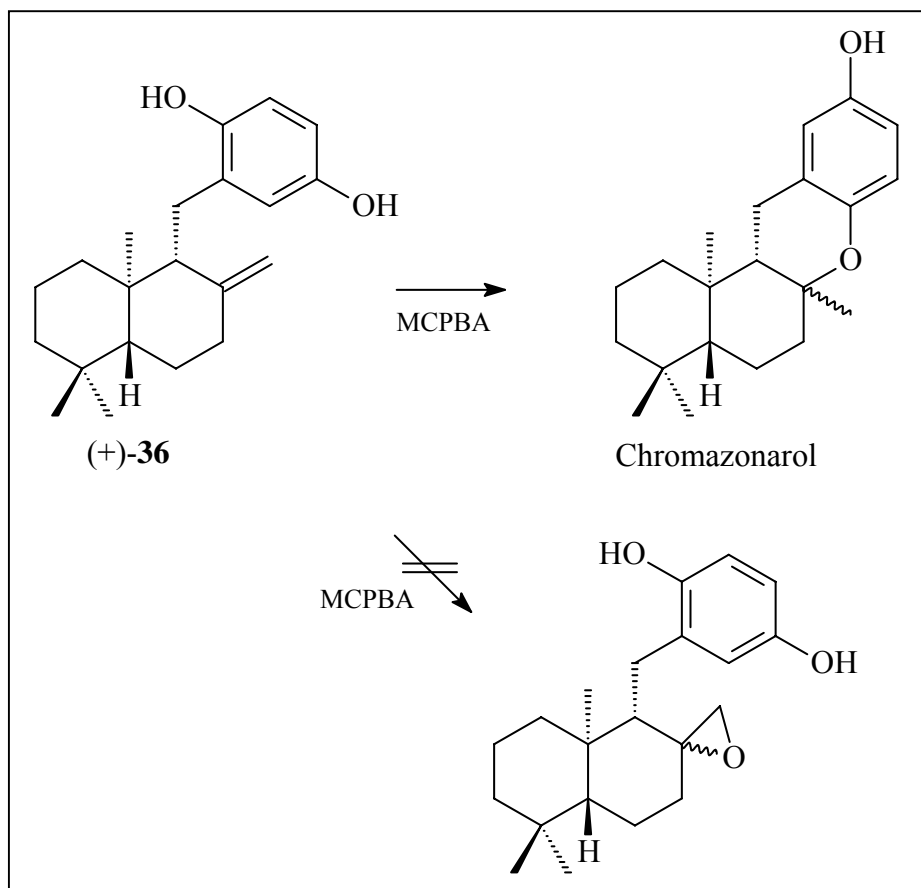


Abb. 5.9: Reaktion von Zonarol ((+)-**36**) mit MCPBA

Es konnte nur Chromazonarol isoliert werden. Der Grund dürfte sein, dass die freie OH-Gruppe am Aromaten in Gegenwart von Säure zum Pyran cyclisiert.

5.2.6 (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)

Diese Ergebnisse erforderten die Suche nach einer neuen Schutzgruppe. Diese sollte idealerweise im Basischen bzw. Neutralen abspaltbar sein und natürlich gegenüber MCPBA und LiAlH_4 beständig sein. Eine Schutzgruppe, die diese Anforderungen erfüllt, ist die Benzylschutzgruppe: Sie ist stabil gegenüber hydridischen und sauren Reagenzien und hydrogenolytisch abspaltbar. Abb. 5.10 zeigt die Synthese von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**).

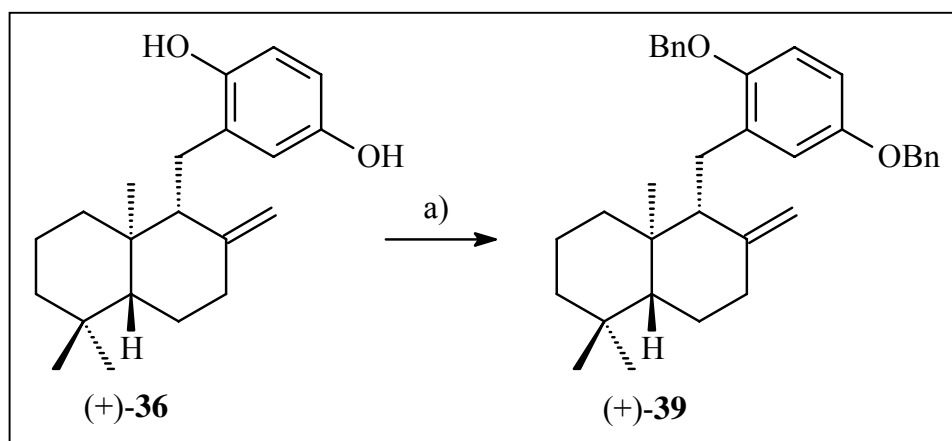


Abb. 5.10: Synthese von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)

a) BnBr , K_2CO_3 , KI , Aceton, RF, 72 h, 80 %.

Mit einer Ausbeute von 80 % konnte (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**) schließlich erhalten werden.

Diese Synthesesequenz besitzt mehrere Nachteile. Zum einen ist die Demethylierung von (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**) mit einer Ausbeute von 55 % nicht gerade effektiv, zum anderen ist es synthetisch gesehen nicht sehr geschickt, während der Synthesesequenz die Schutzgruppe wechseln zu müssen. Aus diesen Gründen wurde die 1,4-Michael-Addition mit Bromhydrochinondibenzylether (**43**) als Ausgangsaromat durchgeführt.

5.3 1,4-Addition unter Verwendung von Benzylschutzgruppen

In Abb. 5.11 ist die Cuprat katalysierte 1,4-Addition von 2,5-Dibenzzyloxyphenylmagnesiumbromid an (+)-**15** dargestellt.

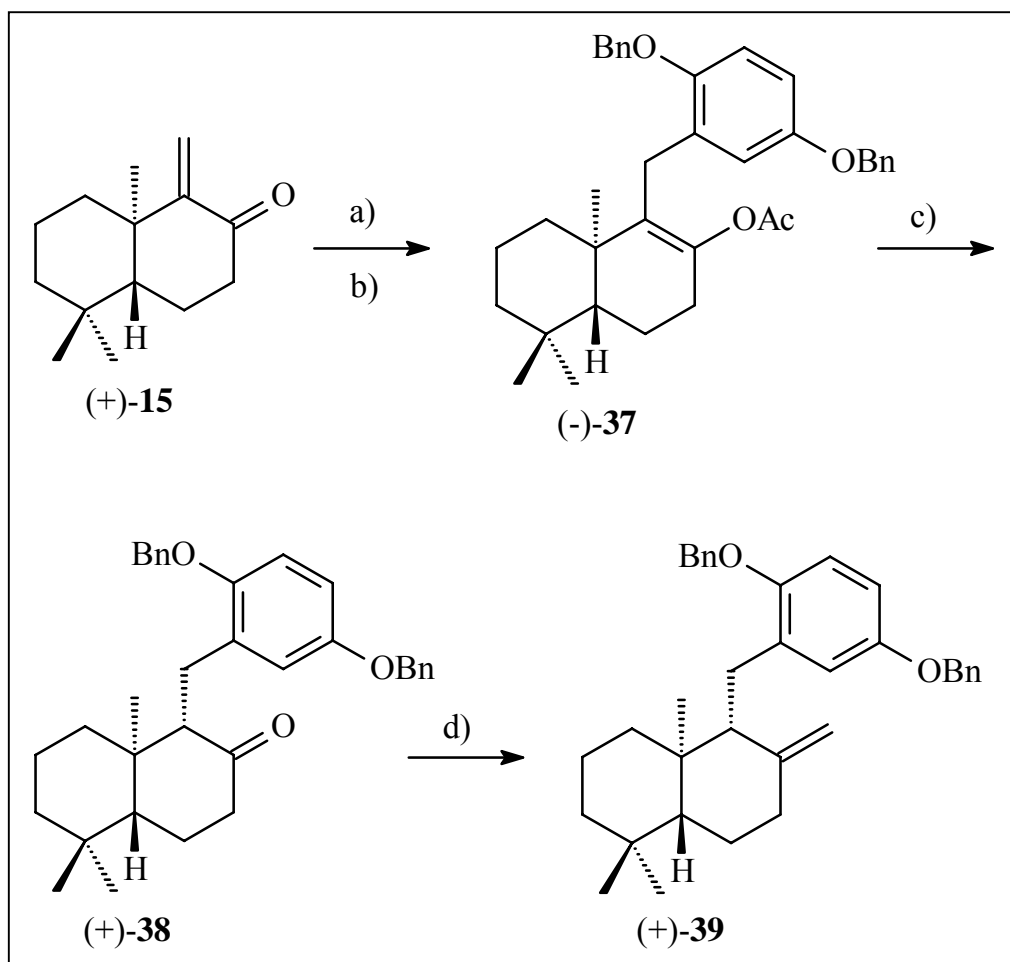


Abb. 5.11: Synthese von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)

- a) 2,5-Dibenzzyloxyphenylmagnesiumbromid, CuI, 0° C, 10 min, RT, 1 h.
- b) Acetylchlorid, 0° C, 10 min, 85 %.
- c) KOH, MeOH, RT, 6 h, 96 %.
- d) Ph₃PCH₂, THF, 80° C, 48 h, 75 %.

Bromhydrochinondibenzylether (**43**) lässt sich dabei leicht aus käuflichem Bromhydrochinon durch Umsetzung mit Benzylbromid herstellen. Durch Reaktion mit Mg-Spänen ist daraus die Grignard-Verbindung erhältlich, aus der sich durch Zugabe von CuI bei 0° C das Normant-Cuprat generieren lässt. Die weitere Reaktionsfolge ist analog der Synthese von (+)-Yahazunoldimethylether ((+)-**34**).

5.4 Vergleich der einzelnen Routen

Interessant ist natürlich die Frage, welche der Reaktionssequenzen am effizientesten ist. Um so einen Vergleich anstellen zu können, muss man von gleichen Voraussetzungen, sprich gleichen Vorstufen, ausgehen. Das gemeinsame Synthone der vier verschiedenen Routen ist (\pm)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm)-**3**) (siehe Abb. 5.12). Deshalb wird für den Vergleich die Synthese von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**) ausgehend von (\pm)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm)-**3**) herangezogen. Die Ausbeuten bei den Racematspaltungen werden dabei mit jeweils 50 % berücksichtigt.

- Route A** : (+)-Albicansäure, (–)-Albicanal, (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**),
(+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)
11 Stufen, Gesamtausbeute 13,3 %.
- Route B** : (+)-Albicansäure, (–)-Albicanal, Zonarol-di-THP-ether,
(+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)
11 Stufen, Gesamtausbeute 17,9 %.
- Route C** : (+)-11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((+)-**6**), (+)-11-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-
8-oxo-12-nordriman ((+)-**31**), (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**),
(+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)
9 Stufen, Gesamtausbeute 10,7 %.
- Route D** : (+)-11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((+)-**6**), (+)-11-(2',5'-Dibenzyl-
oxyphenyl)-8-oxo-12-nordriman ((+)-**38**), (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)
7 Stufen, Gesamtausbeute 24,2 %.

Hieraus ist eindeutig ersichtlich, dass die zuletzt vorgestellte Route sowohl den geringsten synthetischen Aufwand als auch die höchste Gesamtausbeute besitzt.

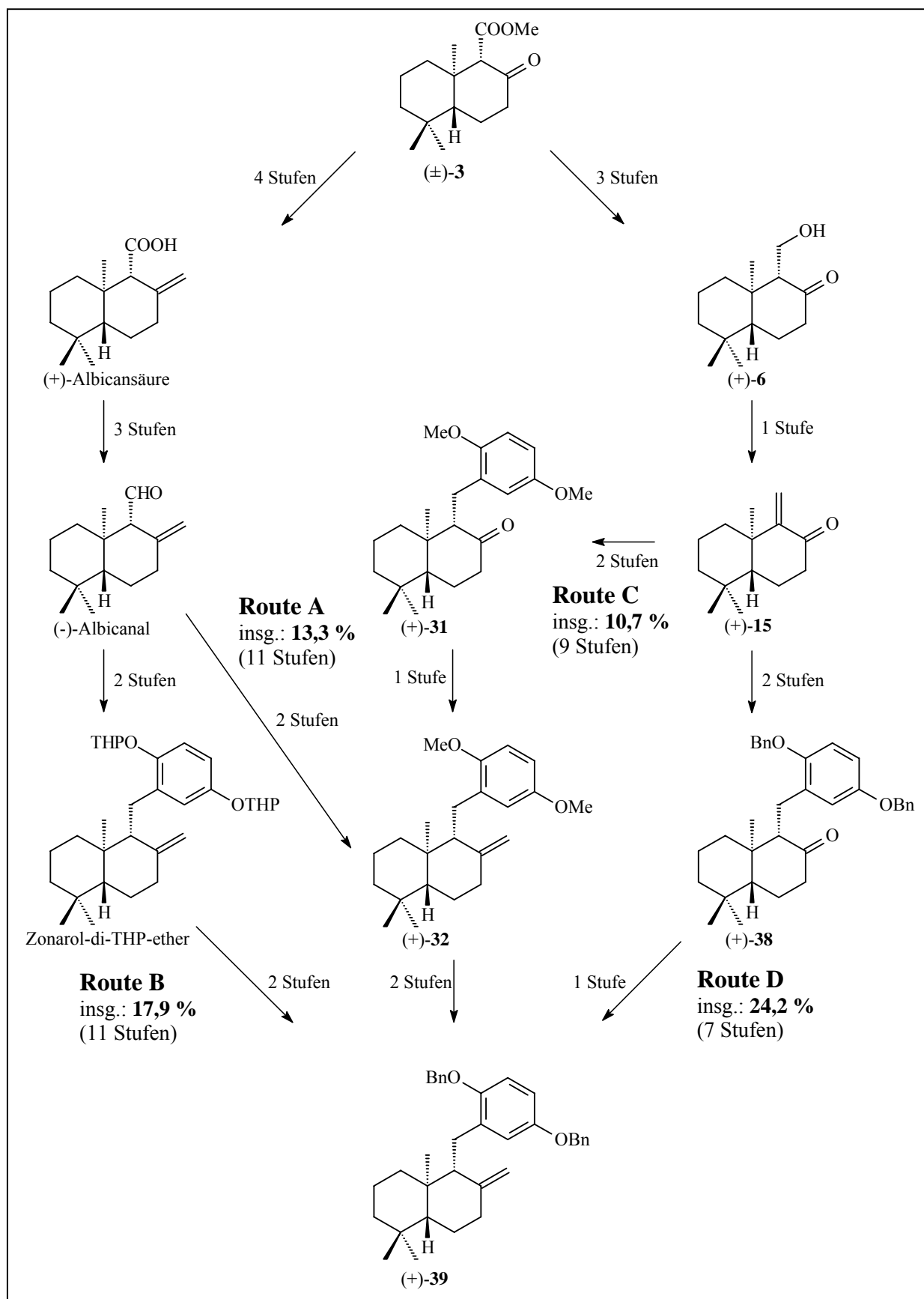


Abb. 5.12: Überblick über die verschiedenen Syntheserouten zu Verbindung (+)-39

5.5 Yahazunol (1)

5.5.1 Epoxidierung

In Abb. 5.13 ist die Epoxidierung von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**) und die Öffnung der Epoxide dargestellt.

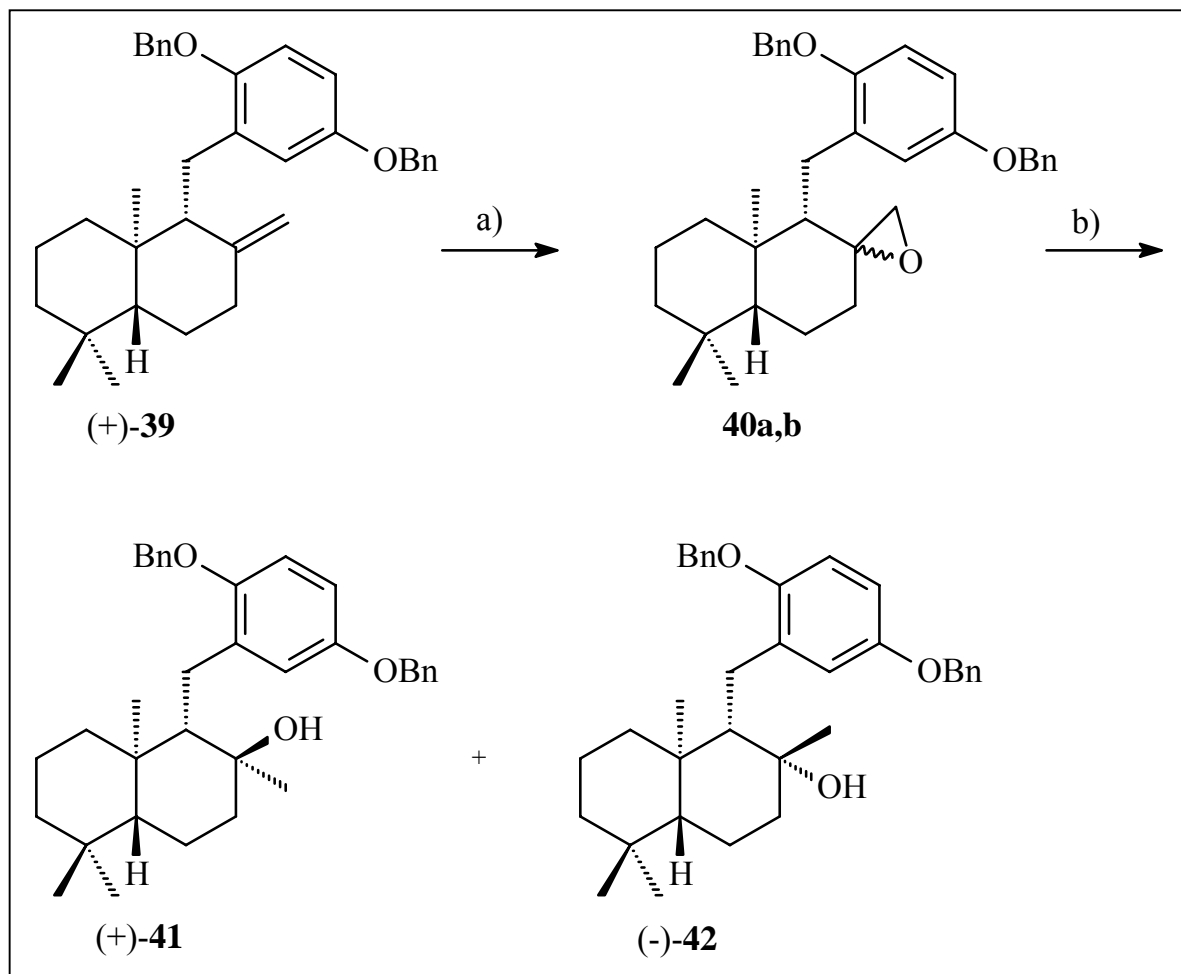


Abb. 5.13: Epoxidierung von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**) und reduktive Epoxidöffnung

a) MCPBA, CH₂Cl₂, RT, 50 min, 85 %.

b) LiAlH₄, Et₂O, RF, 60 min, 72 % ((+)-**41**/(-)-**42** 5:1).

Die Epoxidierung von Verbindung (+)-**39** mit Benzylschutzgruppen benötigt die doppelte Zeit im Vergleich zu Verbindung (+)-**32** mit Methylschutzgruppen, wobei die Ausbeuten 85 % bzw. 86 % betragen. Bei der Öffnung der Epoxide **40a,b** mit LiAlH₄ war im Vergleich zu **33a,b** wiederum die doppelte Reaktionszeit erforderlich, während sich die Gesamtausbeute

auf 72 % verschlechterte. Allerdings verbesserte sich das Verhältnis von (+)-Yahazunoldibenzylether ((+)-**41**) zu 8-Epiyahazunoldibenzylether ((-)-**42**) auf 5:1. Wahrscheinlich kommt es durch die Benzylschutzgruppen von (+)-**39** zu einer besseren Vorkomplexierung von MCPBA an der Moleküloberseite und dadurch zu einer noch deutlicheren Bevorzugung des Epoxids mit äquatorialem Sauerstoff. Die Annäherung von LiAlH_4 an die 12-Methylengruppe von **40a,b** wird durch die größeren Benzylschutzgruppen behindert.

5.5.2 Abspaltung der Schutzgruppen

Der letzte Schritt in der Synthese von Yahazunol (**1**) war die Abspaltung der Benzylschutzgruppen (siehe Abb. 5.14), die hydrogenolytisch mit Palladium auf Kohlenstoff als Katalysator erfolgte.

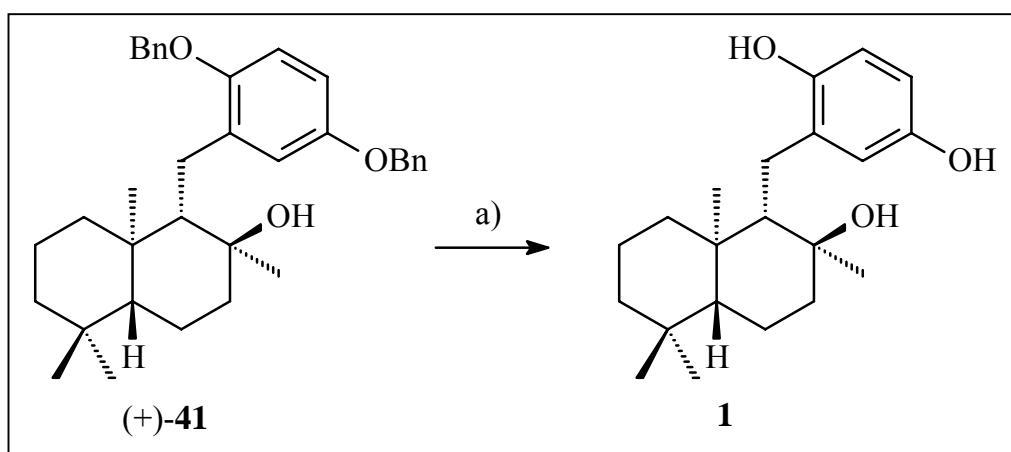


Abb. 5.14: Abspaltung der Schutzgruppen

a) H_2 , Pd/C (5%), EtOH, 40° C, 30 min, 61 %.

Yahazunol (**1**) konnte schließlich mit einer Ausbeute von 61 % isoliert werden. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten (MS, NMR) und des Drehwertes von Yahazunol (**1**) ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -11,4° (c=0,1, CHCl_3 , 24° C)) mit denen des Naturstoffs ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -12,2° [21]) zeigte gute Übereinstimmung. Auf Grund der schlechten Löslichkeit von Yahazunol (**1**) in CHCl_3 wurde der Drehwert zusätzlich noch in Aceton gemessen: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -27,8° (c=1,0, Aceton).

Die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome zeigen durchgehend eine Tieffeldverschiebung von ungefähr 0,7 ppm im Vergleich zu den Literaturwerten. Weiterhin konnte die Zuordnung der Aromaten-Kohlenstoffe 3', 4' und 6' berichtigt werden (siehe Tab. 5.1).

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$ (Lit [19])	$\delta^{13}\text{C}$
1'	130,5	131,2
2'	149,0	149,7
3'	118,2	117,4
4'	116,8	114,3
5'	149,7	150,4
6'	113,7	118,9

Tab. 5.1: Chemische Verschiebungen der Aromatenkohlenstoffe des Yahazunols (**1**)

5.6 Biotests

(±)-Yahazunol ((±)-**1**) wurde am Institut für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover, im Arbeitskreis von Prof. Beil, auf seine cytostatische/cytotoxische Wirkung auf das Wachstum von Tumorzellen untersucht. Getestet wurden die Tumorzelllinien HM02 (Magencarcinom), HepG2 (Lebercarcinom) und MCF7 (Mammacarcinom). In Tabelle 5.2 sind die GI50- und TGI-Werte in µg/ml angegeben.

Tumorzelllinie	GI50	TGI
HM02	4,2	10,0
HepG2	7,1	>10*
MCF7	6,0	9,5

*70% Hemmung bei 10 µg/ml

Tabelle 5.2: Cytostatische und cytotoxische Wirkung von (±)-Yahazunol ((±)-**1**) gegenüber drei Krebszelllinien

GI50 : Konzentration, die eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums bewirkt;

TGI : Konzentration, die eine vollständige Hemmung des Zellwachstums bewirkt;

Insgesamt ergibt sich daraus eine gute Wirkung gegen die beschriebenen Tumorzelllinien.

6. Experimenteller Teil

6.1 Materialien und Methoden

Chemikalien

Die eingesetzten Substanzen und Reagenzien waren, sofern nicht speziell erwähnt, die im Chemikalienhandel erhältlichen Produkte.

Lösungsmittel

Als Lösungsmittel für die Synthesen wurden, falls nicht gesondert aufgeführt, absolute Lösungsmittel verwendet. Dazu wurden die technischen Lösungsmittel in Umlaufdestillen mit dem jeweiligen Trocknungsmittel unter Schutzgasatmosphäre mindestens 24 h erhitzt. Folgende Trocknungsmittel kamen dabei zum Einsatz: Diethylether, THF über Na/K-Legierung, Dichlormethan, Pyridin über Calciumhydrid.

Für die Flash- bzw. MPLC-Chromatographie wurden technische Lösungsmittel durch einfache Destillation gereinigt und eingesetzt.

Gase

Folgende Gase wurden bei den Synthesen verwendet:

Ar, Reinheitsgrad 5.0 und N₂, Reinheitsgrad 5.0 jeweils als Schutzgas.

H₂, Reinheitsgrad 3.5, für Hydrierungen.

Dünnschichtchromatographie

Die Kontrolle der Reaktionen und die Detektion der Substanzen bei der Chromatographie erfolgte dünnschichtchromatographisch. Dazu wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ bzw. DC-Alufolien RP-8 F₂₅₄ S (Schichtdicke 0,25 mm) der Firma Merck verwendet. Der Nachweis der Substanzflecken erfolgte durch UV-Licht (254 nm und 366 nm) und/oder mittels eines geeigneten Sprühreagenzes [96]. Folgende Sprühreagenzien wurden verwendet:

- a) Molybdatophosphorsäure-Sprühreagenz: Fertigprodukt der Firma Aldrich Chemicals Ltd. (universelles Sprühreagenz).
- b) Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz: 0,5 g Vanillin werden in 80 ml konz. H₂SO₄ und 20 ml EtOH gelöst (Nachweis für Phenole, Aldehyde).
- c) Chromschwefelsäure: 5 g Kaliumdichromat werden in 100 ml 40 %iger Schwefelsäure gelöst (universelles Sprühreagenz).

Mitteldruckflüssigchromatographie

Für MPLC-Trennungen standen zwei Systeme zur Verfügung:

Büchi : B-688 (Chromatographiepumpe)
B-687 (Gradientenformer)

Labomatic : Laboprep-MPLC Pumpeneinheit MD-50/80/100

Injektorsystem : 6-Wege-Hahn

Fraktionssammler : ISCO Foxy 200

Säulen : Die für die Trennleistung wesentlichste Komponente des gesamten Systems ist die Säule. Daher sind die verwendeten Säulen in Tabelle 6.1 detailliert beschrieben. Alle Säulen wurden mittels des Trockenfüllverfahrens selbst gefüllt.

Laufmittel: Die in Tabelle 6.2 aufgeführten Eluenten kamen zum Einsatz.

Säulen- bezeichnung	Typ (Maße)	Füllung (Menge)	Vorsäule
A	Büchi Nr. 28147 (460 x 15 mm)	LiChrospher [®] Si 60 (15 µm) Merck Nr. 11024. (70 g)	nein
B	Büchi Nr. 28147 (460 x 15 mm)	Nucleoprep [®] 100-20 Machery-Nagel Nr. 712320 (70 g)	nein
C	Büchi Nr. 17982 (460 x 26 mm)	LiChrospher [®] Si 60 (15 µm) Merck Nr. 11024. (150 g)	ja
D	Büchi Nr. 17982 (460 x 26 mm)	LiChroprep [®] RP-8 (15-25 µm) Merck Nr. 13903 (150 g)	ja
E	Büchi Nr. 19676 (230 x 52 mm)	LiChrospher [®] RP-8 (15 µm) Merck Nr. (150 g)	ja

Tab. 6.1: MPLC-Säulen

Eluens	Qualität
Chloroform	HPLC grade, Firma Acros
Hexan	Destilliert
EE	Destilliert
TBME	LiChrosolv [®] , Firma Acros
Acetonitril	Multisolv [®] HPLC grade, Firma Acros
MeOH	p.a., Firma Acros
H ₂ O	bidest.

Tab. 6.2: MPLC-Laufmittel

Flash-Chromatographie [97]

Hierzu wurde ausschließlich Kieselgel Si 60 Korngröße 40-63 µm (Fa. Merck) eingesetzt. Die Substanzen wurden dabei entweder als ca. 25 %ige Lösung in einem geeigneten Lösungsmittel oder an der dreifachen Menge Kieselgel adsorbiert auf die Säule aufgetragen.

NMR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der NMR-Spektren wurden folgende Geräte verwendet:

Bruker Avance 250, Bruker AC 300, Bruker AC 360 und Bruker DRX 500-Spektrometer.

Als Lösungsmittel wurde (sofern nicht anders angegeben) CDCl_3 ($\delta = 7,24; 77,0$) benutzt.

Die chemischen Verschiebungen (δ) werden relativ zum Signal des Lösungsmittels bestimmt und sind in [ppm] angegeben.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Sesquiterpenaren NMR-Daten zu gewährleisten, wurde das mit der Position 11 des Sesquiterpentils verknüpfte Benzolkohlenstoffatom stets mit 1' gekennzeichnet.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem Perkin Elmer 1420 Ratio Recording Spektrometer aufgenommen. Als Lösungsmittel und Referenz wurde CHCl_3 verwendet. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden von Herrn M. Gläeßner an einem Finnigan MAT 8500-Spektrometer mit dem Datensystem MAT SS 300 aufgenommen. Die Ionisierungsenergie betrug 70 eV. Die relative Signalintensität m/z bezogen auf den Basispeak (100 %) ist in Prozent in Klammern angegeben.

Polarimetrie

Drehwerte chiraler Verbindungen wurden an einem JASCO P-1020 Polarimeter bestimmt. Das Volumen der Küvette betrug 2 ml, die Länge 10 cm.

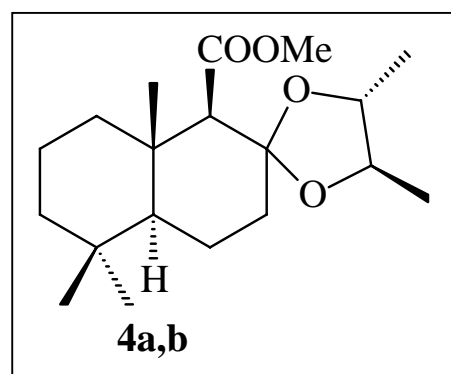
Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Thermomikroskop nach Kofler der Fa. Reichert bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

6.2 Racematspaltung von (\pm)-8-Oxo-12-nordriman-säuremethylester ((\pm)-**3**) mit Hilfe von (–)-(2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol

6.2.1 8,8-(2',3'-Butandioxy)-12-nordriman-11-säuremethylester (**4a,b**)

Summenformel	: C ₁₉ H ₃₂ O ₄
Molmasse	: 324,46
Schmelzp.	: 122-123° C
R _f -Wert	: 0,80 (H/EE 4:1)



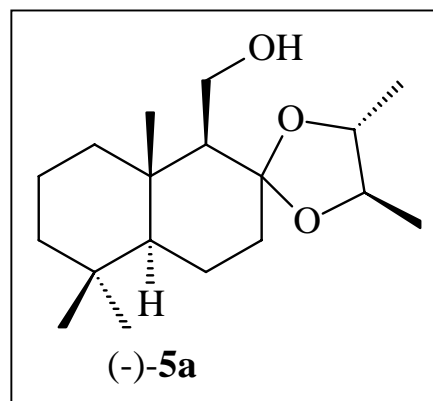
Zu 2,48 g (10 mmol) (\pm)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((\pm)-**3**) in 100 ml Benzol werden 1,0 g (11 mmol) (–)-(2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol und 250 mg (1,3 mmol) p-Toluolsulfonsäure gegeben und der Ansatz wird für 12 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird halbgesättigte Na₂CO₃-Lsg. zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Na₂CO₃-Lsg. gewaschen über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 9:1) werden 3,24 g **4a,b** als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten (Ausbeute 99 %).

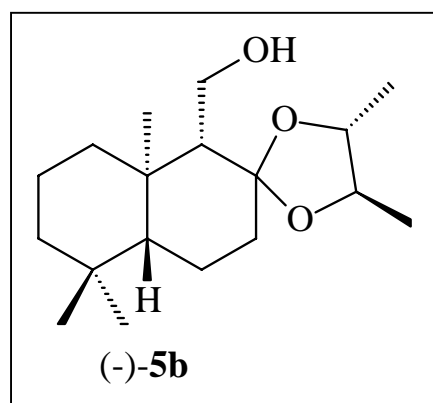
Bei dem Produkt handelt es sich um ein Diastereomerengemisch. Daher wurde auf eine weitere spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

6.2.2 8,8-(2',3'-Butandioxy)-12-nordriman-11-ol ((-)-**5a**, (-)-**5b**)

Summenformel	: C ₁₈ H ₃₂ O ₃
Molmasse	: 296,45
Schmelzsp.	: 83-84° C
R _f -Wert	: 0,47 (H/EE 4:1)
[α] _D	: -15,8° (c=1,54; CHCl ₃ ; 24° C) (Lit.: -15,9°; CHCl ₃ [32])



Summenformel	: C ₁₈ H ₃₂ O ₃
Molmasse	: 296,45
Schmelzsp.	: 122-124° C
R _f -Wert	: 0,58 (H/EE 4:1)
[α] _D	: -4,1° (c=1,48; CHCl ₃ ; 24° C) (Lit.: -4,2°; CHCl ₃ [32])



Zu 3,24 g (10 mmol) 8,8-(2',3'-Butandioxy)-12-nordriman-11-säuremethylester (**4a,b**) in 100 ml abs. CH₂Cl₂ werden 40 ml (40 mmol) DIBAL-H (1 M Lsg. in CH₂Cl₂, Fa. Aldrich) gegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird halbgesättigte NH₄Cl-Lsg. zugegeben, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NH₄Cl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 8:1) erhält man 2,58 g (-)-**5a** und (-)-**5b** als farblose Kristalle (Ausbeute 87 %).

Die Trennung der Diastereomeren erfolgte über die MPLC (Säule II; H/EE 10:1).

(-)-**5a**:

IR (cm⁻¹) : 3551, 2909, 2845, 2398, 1188, 1157, 1123, 1092, 1032.

MS (m/z (%)) : 296 (48, M⁺), 252 (5), 127 (100), 114 (4), 55 (8).

HRMS : Berechnet zu 296,2351; gefunden 296,2351.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,5	1,23 1,58	11	58,8	3,87 3,60
2	18,6	1,42 1,57	13	33,6	0,83 s
3	41,9	1,20 1,42	14	21,7	0,78 s
4	33,2	-	15	15,7	0,84 s
5	55,0	0,90 d (8,4)	CH ₃	16,4	1,26 d (6,0)
6	20,1	1,33 1,72	CH ₃	18,3	1,19 d (6,0)
7	37,7	1,57 1,89	OCH	77,8	3,76 m
8	111,8	-	OCH	77,9	3,52 m
9	59,7	1,48 d (6,6)	OH	-	2,96 (8,4)
10	38,4	-			

(-)-5b:

IR (cm⁻¹) : 3518, 2909, 2841, 2398, 1146, 1115, 1084, 1027.

MS (m/z (%)) : 296 (49, M⁺), 252 (3), 127 (100), 114 (5), 55 (9).

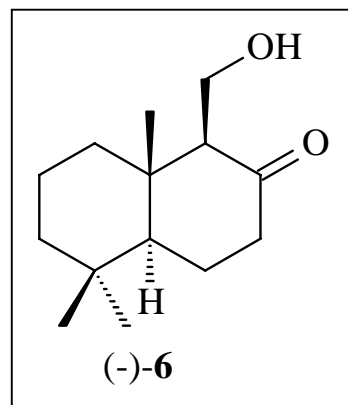
HRMS : Berechnet zu 296,2351; gefunden 296,2351.

NMR-Daten (360 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,9	1,09 1,77	11	59,4	3,58 3,79
2	18,6	1,37 1,44	13	33,6	0,81 s
3	41,8	1,09 1,38	14	21,1	0,78 s
4	33,3	-	15	15,6	0,85, s
5	55,1	0,89 d (8,4)	CH ₃	16,5	1,24 m
6	19,3	1,45 1,56	CH ₃	18,3	1,24 m
7	38,9	1,45 1,91	OCH	76,3	3,69 m
8	111,8	-	OCH	81,0	3,69 m
9	58,8	1,57	OH	-	3,21 (7,5)
10	38,3	-			

6.2.3 (–)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol ((–)-**6**)

Summenformel	: C ₁₄ H ₂₄ O ₂
Molmasse	: 224,34
Schmelzp.	: 68-69° C
R _f -Wert	: 0,18 (H/EE 3:1)
[α] _D	: -38,2° (c=1,04; CHCl ₃ ; 25° C) (Lit.: -38,3°; CHCl ₃ [32])



Zu 360 mg (1,2 mmol) (–)-**5a** in 60 ml Acetonitril/H₂O (3:1) werden 0,4 g Nafion NR 50 (Fa. Fluka) gegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (H/EE 3:1) ergibt 250 mg (–)-**6** als farblose Kristalle (Ausbeute 97 %).

IR (cm⁻¹) : 3262, 1709, 1146, 1046.

MS (m/z (%)) : 224 (50, M⁺), 191 (15), 139 (24), 123 (23), 99 (26), 86 (100), 69 (21), 55 (16).

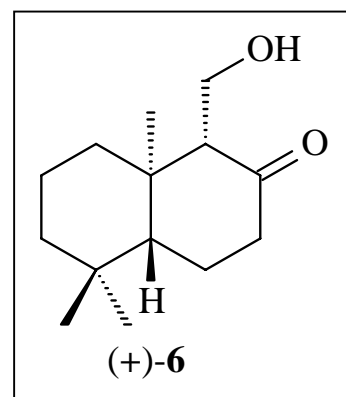
HRMS : Berechnet zu 224,1776; gefunden 224,1776.

NMR-Daten (360 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H (J/Hz)	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H (J/Hz)
1	39,0	1,24 1,66	9	65,1	2,27
2	18,7	1,40 1,52	10	41,4	-
3	41,6	1,24 1,45	11	57,7	3,55 (11,4/3,3)
4	33,4	-	13	33,5	0,99 s
5	53,5	1,46	14	21,8	0,82 s
6	23,2	1,66 2,03	15	15,8	0,75 s
7	41,9	2,27 2,45	OH	-	3,91 (11,4/9,4)
8	214,6	-			

6.2.4 (+)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol ((+)-**6**)

Summenformel	: C ₁₄ H ₂₄ O ₂
Molmasse	: 224,34
Schmelzp.	: 68-69° C
R _f -Wert	: 0,18 (H/EE 3:1)
[α] _D	: +38,3° (c=1,05; CHCl ₃ ; 25° C) (Lit.: +38,5°; CHCl ₃ [32])

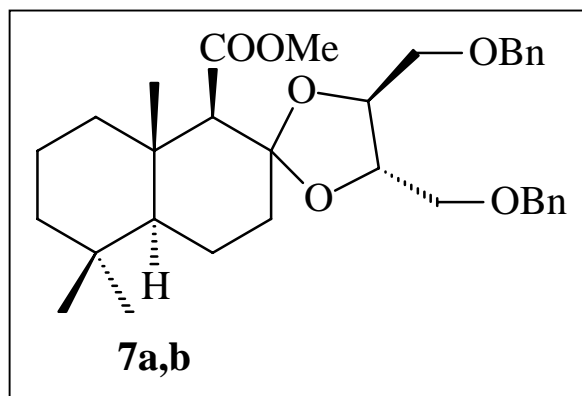


Zu 380 mg (1,28 mmol) (–)-**5b** in 60 ml Acetonitril/H₂O (3:1) werden 0,4 g Nafion NR 50 (Fa. Fluka) gegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (H/EE 3:1) ergibt 279 mg (+)-**6** als farblose Kristalle (Ausbeute 97%).

6.3 Racematspaltung von (\pm)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((\pm)-**3**) mit Hilfe von (2*S*, 3*S*)-1,4-Di-*O*-benzylthreitol

6.3.1 8,8-(1',4'-Dibenzyloxy-2',3'-butandioxy)-12-nordriman-11-säuremethylester (**7a,b**)

Summenformel	: C ₃₃ H ₄₄ O ₆
Molmasse	: 536,71
Schmelzp.	: 130-131° C
R _f -Wert	: 0,73 (H/EE 3:1)



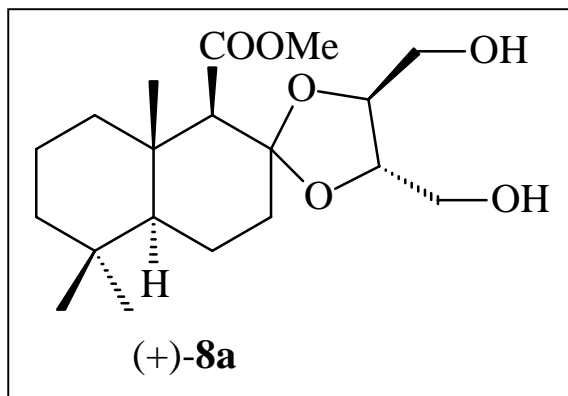
Zu 0,77 g (3,05 mmol) (\pm)-8-Oxo-12-nordrimansäuremethylester ((\pm)-**3**) in 100 ml Benzol werden 1,0 g (3,30 mmol) (2*S*, 3*S*)-1,4-Di-*O*-benzylthreitol und 250 mg (1,30 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und der Ansatz wird für 12 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird halbgesättigte Na₂CO₃-Lsg. zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Na₂CO₃-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 9:1) werden 1,60 g **7a,b** als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten (Ausbeute 99 %).

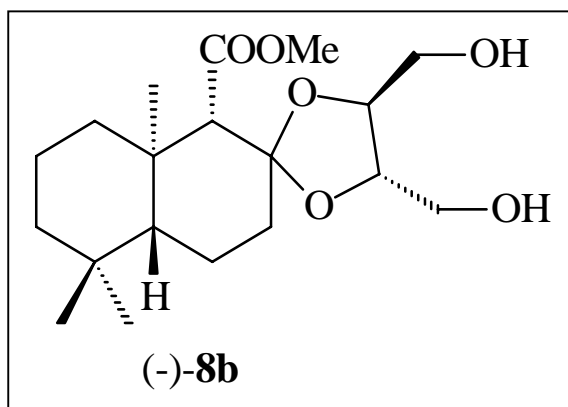
Bei dem Produkt handelt es sich um ein Diastereomergemisch. Daher wurde auf eine weitere spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

6.3.2 8,8-(1',4'-Dihydroxy-2',3'-butandioxy)-12-nordriman-11-säuremethylester ((+)-**8a**, (-)-**8b**)

Summenformel : $C_{19}H_{32}O_3$
 Molmasse : 356,46
 Schmelzp. : 123-124° C
 R_f-Wert : 0,47 (CHCl₃/MeOH 95:5)
 [α]_D : +10,1 (c=1,06; CHCl₃; 24° C)
 (Lit.: +10,4°; CHCl₃ [32])



Summenformel : $C_{19}H_{32}O_3$
 Molmasse : 356,46
 Schmelzp. : 127-128° C
 R_f-Wert : 0,58 (CHCl₃/MeOH 95:5)
 [α]_D : -27,9° (c=1,06; CHCl₃; 24° C)
 (Lit.: -28,1°; CHCl₃ [32])



Zu einer Lsg. aus 1,35 g (2,52 mmol) **7a,b** in 200 ml Ethylacetat wird eine Spatelspitze Pd/C (10%) zugegeben und die Suspension bei 30° C für 24 h unter H₂-Atmosphäre gerührt. Nach Filtration über Kieselgel und Einengen im Vakuum erhält man 816 mg (+)-**8a** und (-)-**8b** als farblose Kristalle (Ausbeute 91 %).

Die Trennung der Diastereomeren erfolgte über die MPLC (Labomatic; Säule C; CHCl₃/MeOH 95:5 isokratisch).

(+)-8a:

IR (cm⁻¹) : 3476, 3447, 3285, 1716, 1207, 1155, 1126, 1034.

MS (m/z (%)) : 356 (14, M⁺), 325 (6), 159 (100), 146 (4), 69 (12), 55 (10).

HRMS : Berechnet zu 356,2198; gefunden 356,2199.

¹H-NMR : 4,09 (ddd; 1H; *J* = 8,8; 4,4; 3,6 Hz); 4,00 (ddd, 1H; *J* = 8,8; 4,9; 4,0 Hz); 3,81 (dd; 1H; *J* = 12,0; 3,6 Hz); 3,73 (dd; 1H; *J* = 11,6; 4,0 Hz); 3,66 (dd; 1H; *J* = 12,0; 3,6 Hz); 3,64 (s; 3H); 3,62 (dd; 1H; *J* = 12,0; 4,0 Hz); 2,49 (s; 1H); 1,91 (dd; 1H; *J* = 9,0; 3,0 Hz); 1,52 (m; 6H); 1,21 (m; 3H); 1,18 (m; 3H); 0,91 (m; 1H); 0,89 (s; 3H); 0,86 (s; 3H).

¹³C-NMR : 171,8; 109,5; 79,2; 76,4; 63,1; 61,9; 61,6; 54,9; 51,1; 41,8; 39,9; 39,6; 39,2; 33,6; 33,2; 21,6; 19,6; 18,3; 14,9.

(-)-8b:

IR (cm⁻¹) : 3500, 3440, 3328, 3000, 1716, 1212, 1154, 1076, 1052.

MS (m/z (%)) : 356 (11, M⁺), 325 (3), 159 (100), 146 (6), 69 (13), 55 (8).

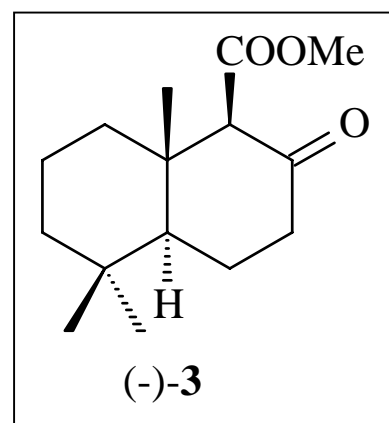
HRMS : Berechnet zu 356,2198; gefunden 356,2199.

¹H-NMR : 4,12 (dd; 1H; *J* = 8,6; 2,4 Hz); 4,07 (dd; 1H; *J* = 12,4; 2,4 Hz); 4,03 (ddd; 1H; *J* = 8,4; 3,6; 3,6 Hz); 3,88 (d; 1H; *J* = 10,4 Hz); 3,78 (ddd; 1H; *J* = 10,4; 4,8; 3,6 Hz); 3,66 (s; 3H); 3,55 (m; 1H); 2,53 (s; 1H); 1,96 (dd; 1H; *J* = 8,0; 4,8 Hz); 1,90 (ddd; 1H; *J* = 12,8; 3,2; 3,2 Hz); 1,54 (m; 5H); 1,24 (m; 3H); 1,17 (s; 3H); 0,89 (s; 3H); 0,85 (s; 3H).

¹³C-NMR : 172,2; 109,1; 77,6; 75,5; 62,9; 61,6; 59,8; 54,5; 51,4; 41,8; 39,9; 39,3; 38,3; 33,5; 33,2; 21,5; 20,1; 18,4.

6.3.3 (-)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((-)-**3**)

Summenformel	: C ₁₅ H ₂₄ O ₃
Molmasse	: 252,35
Schmelzpt.	: 103-104° C
R _f -Wert	: 0,64 (H/EE 3:1)
[α] _D	: -54,1° (c=1,04; CHCl ₃ ; 24° C) (Lit.: -54,3°; CHCl ₃ [32])



Zu einer Lsg. von 400 mg (1,12 mmol) (+)-**8a** in 50 ml MeOH wird 1 ml 2N H₂SO₄ zugegeben und der Ansatz für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird nach Zugabe einer gesättigten KHCO₃-Lsg. die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 6:1) erhält man 224 mg (-)-**3** (Ausbeute 79 %).

IR (cm⁻¹) : 3012, 2955, 2935, 2850, 1745, 1710, 1460, 1440, 1375, 1355, 1260, 1200, 1170, 1115.

MS (m/z (%)) : 252 (11, M⁺), 237 (5), 234 (20), 221 (19), 219 (22), 206 (7), 205 (19), 177(12), 163 (10), 137 (36), 136 (100), 123 (23), 116 (26).

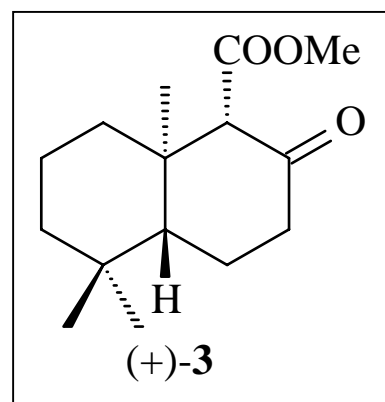
HRMS : Berechnet zu 252,1725; gefunden 252,1725.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,1	1,23 1,62	9	69,9	3,18 s
2	18,5	1,45 1,52	10	41,9	-
3	41,8	1,29 1,45	11	168,6	-
4	33,5	-	13	33,4	0,93 s
5	53,1	1,39, dd (12,5/2,7)	14	21,6	0,85 s
6	22,9	1,70 1,99	15	14,7	1,11 s
7	41,2	2,31 2,46	Me	51,4	3,64 s
8	205,5	-			

6.3.4 (+)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((+)-3)

Summenformel : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$
 Molmasse : 252,35
 Schmelzpt. : 103-104° C
 R_f-Wert : 0,64 (H/EE 3:1)
 $[\alpha]_{\text{D}}$: +54,7° (c=1,05; CHCl_3 ; 23° C)
 (Lit.: +55,0°, CHCl_3 [32])



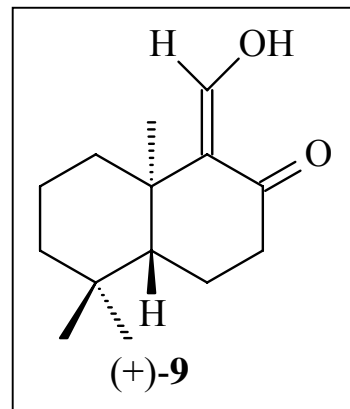
Zu einer Lsg. von 392 mg (1,10 mmol) (–)-**8b** in 50 ml MeOH wird 1 ml 2N H_2SO_4 zugegeben und der Ansatz für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird nach Zugabe einer gesättigten KHCO_3 -Lsg. die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl -Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 6:1) erhält man 219 mg (+)-**3** (Ausbeute 79 %).

6.4 Synthese von 11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-9)

6.4.1 (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-9)

Summenformel : $C_{14}H_{22}O_2$
 Molmasse : 222,33
 Schmelztp. : 79-80° C
 R_f-Wert : 0,48 (H/EE 7:1)
 [α]_D : +9,5° (c=0,95; MeOH; 23° C)
 (Lit.: +9,6°; MeOH [35])



100 mg (0,45 mmol) (+)-6, 1,44 g (6,7 mmol) PCC und 0,65 g (6 mmol) CaCO₃ werden in 100 ml abs. Methylenchlorid 20 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz über Kieselgel filtriert, die Säule mit Methylenchlorid eluiert und das Lsm. im Vakuum bei 25° C entfernt. Man erhält 99 mg (+)-9 als farblosen Feststoff (Ausbeute 99%).

IR (cm⁻¹) : 3500, 2930, 2870, 1620, 1590, 1460, 1380, 1290, 1200, 940.

MS (m/z %) : 222 (13, M⁺), 207 (100), 189 (18), 179 (60), 137 (11), 69 (17), 41 (19).

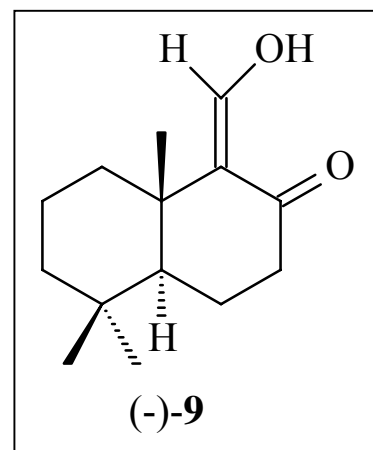
HRMS : Berechnet zu 222,1619; gefunden 222,1621.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H (J/Hz)	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H (J/Hz)
1	38,0	1,27 2,01	9	122,5	-
2	18,7	1,53 1,58	10	35,0	-
3	41,2	1,17 1,41	11	183,0	8,59 d (4,4)
4	32,8	-	13	33,0	0,89
5	50,0	1,14	14	21,1	0,83
6	17,5	1,55 1,77	15	24,8	1,13
7	32,6	2,41 2,45	OH	-	15,37 d (4,4)
8	188,6	-			

6.4.2 (–)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((–)-**9**)

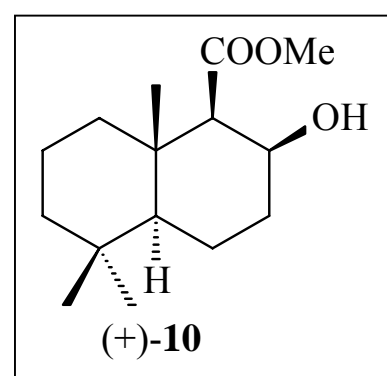
Summenformel	: C ₁₄ H ₂₂ O ₂
Molmasse	: 222,33
Schmelzp.	: 79-80° C
R _F -Wert	: 0,48 (H/EE 7:1)
[α] _D	: -12,6° (c=0,83; CHCl ₃ ; 24° C)



100 mg (0,45 mmol) (–)-**6**, 1,44 g (6,7 mmol) PCC und 0,65 g (6 mmol) CaCO₃ werden in 100 ml abs. Methylenchlorid 20 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz über Kieselgel filtriert, die Säule mit Methylenchlorid eluiert und das Lsm. im Vakuum bei 25° C entfernt. Man erhält 99 mg (–)-**9** als farblosen Feststoff (Ausbeute 99%).

6.5 Synthese von (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**)6.5.1 (+)-(8*S*)-8-Hydroxy-12-nordriman-11-säuremethylester ((+)-**10**)

Summenformel	: C ₁₅ H ₂₆ O ₃
Molmasse:	: 254,37 g/mol
Schmelzp.	: 164-165° C
R _F -Wert:	: 0,57 (H/EE 4:1)
[α] _D	: +53,5°; c=1,00; CHCl ₃ ; 25° C (Lit.: +53,8°; c=1,02; CHCl ₃ ; 24° C [88])



Zu 100 ml einer 0,4 M CeCl₃-Lösung (40 mmol) (THF/MeOH 2:1) werden 1,00 g (3,96 mmol) (–)-**3** gegeben und 15 min gerührt. Anschließend fügt man 650 mg (17,2 mmol) NaBH₄ portionsweise hinzu und lässt 30 min rühren. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz

langsam mit 60 ml 10 %iger Salzsäure versetzt. Man fügt 20 ml ges. NaCl-Lösung hinzu und extrahiert das Gemisch dreimal mit EE. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. KHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 /Kieselgel filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie (H/EE 6:1) erhält man 564 mg (+)-**10** als farblosen Feststoff (Ausbeute 56 %).

IR (cm^{-1}) : 3522, 3010, 2954, 2927, 2871, 2850, 1743, 1706, 1459, 1438, 1348, 1272, 1258, 1232, 1196.

MS (m/z %) : 254 (17, $\text{M}^{+\bullet}$), 236 (39), 221 (94), 205 (13), 189 (10), 177 (19), 161 (61), 137 (100), 123 (95), 109 (80), 95 (85), 81 (89), 69 (87), 55 (73), 41 (89).

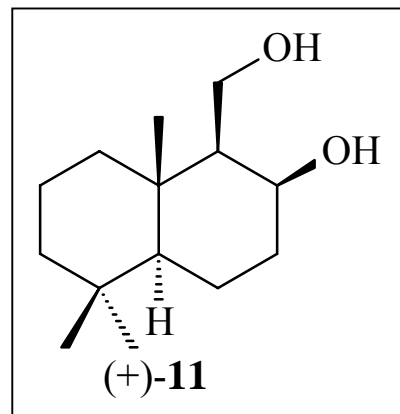
HRMS : Berechnet zu 254,1882; gefunden 254,1882.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	40,1	1,06 1,31	9	58,6	2,07 d (2,2)
2	17,9	1,27 1,47	10	37,7	-
3	41,7	1,05 1,28	11	175,7	-
4	33,1	-	13	33,3	0,77 s
5	55,1	0,82 dd (12,3/2,0)	14	21,3	0,74 s
6	16,6	1,36 1,56	15	16,5	1,08 s
7	33,0	1,30 1,88	Me	51,0	3,57 s
8	67,4	3,99	OH	-	3,8 bs

6.5.2 (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diol ((+)-**11**)

Summenformel	: C ₁₄ H ₂₆ O ₂
Molmasse:	: 226,36 g/mol
Schmelzp.	: 146-147° C
R _F -Wert:	: 0,32 (H/EE 1:1)
[α] _D	: +25,9°; c=1,00; CHCl ₃ ; 25° C (Lit.: +26,1°; c=0,93; CHCl ₃ ; 23° C [98])



470 mg (1,85 mmol) (+)-**10** werden in 10 ml abs. Methylenchlorid gelöst, 7,4 ml (7,4 mmol) DIBAL-H (1,0 M, in CH₂Cl₂) zugetropft und 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 30 ml 10 %iger HCl hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit ges. NaCl-Lösung versetzt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. KHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄/Kieselgel filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 2:1) erhält man 394 mg (+)-**11** als farblosen Feststoff. (Ausbeute 94 %).

IR (cm⁻¹) : 3500, 2957, 2925, 2875, 2847, 2363, 2330, 1729, 1457, 1416, 1389, 1368, 1334, 1286, 1160.

MS (m/z %) : 226 (2, M⁺), 208 (100), 193 (74), 175 (28), 165 (7), 152 (8), 149 (15), 137 (63), 123 (81), 109 (74), 95 (61), 81 (63), 69 (46), 55 (20), 41 (16).

HRMS : Berechnet zu 226,1933; gefunden 226,1933.

NMR-Daten (500 MHz, in DMSO-d₆):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,3	0,93 1,67	9	56,2	0,98
2	18,0	1,36 1,48	10	36,7	-
3	41,7	1,12 1,35	11	57,4	4,04
4	32,9	-	13	33,6	0,83 s
5	55,4	0,82	14	21,7	0,79 s
6	16,9	1,37 1,56	15	16,5	0,91 s
7	35,2	1,38 1,79	OH	-	3,50
8	64,5	3,53	OH	-	3,97

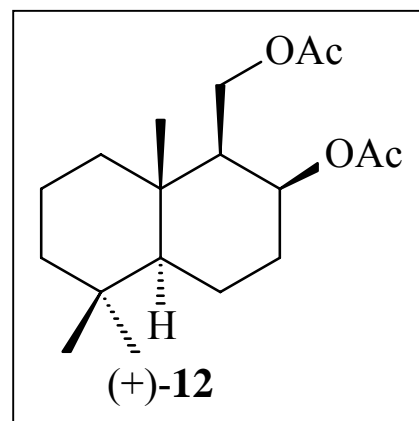
6.5.3 (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diol ((+)-11**) direkt aus (–)-**3****

Zu 100 ml einer 0,4 M CeCl₃-Lösung (40 mmol) in THF werden 1,00 g (3,96 mmol) (–)-**3** gegeben und 15 min gerührt. Anschließend fügt man 650 mg (17,2 mmol) NaBH₄ portionsweise hinzu und lässt 30 min rühren (DC-Kontrolle). Dann werden 16 ml (16 mmol) DIBAL-H (1,0 M, in Methylenchlorid) zugetropft und 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird vorsichtig mit 100 ml 10 %iger HCl hydrolysiert, TBME zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit ges. NaCl-Lösung versetzt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. KHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄/Kieselgel filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 2:1) erhält man 672 mg (+)-**11** als farblosen Feststoff (Ausbeute 75 %).

6.5.4 (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**)

Summenformel	: C ₁₈ H ₃₀ O ₄
Molmasse:	: 310,43 g/mol
Schmelzp.	: 84-85° C
R _f -Wert:	: 0,40 (H/EE 4:1)
[α] _D	: +72,0° (c=1,00; MeOH; 24° C) (Lit.: +36,0°; c=0,2; MeOH [35])



149 mg (0,66 mmol) (+)-**11** und 20 mg DMAP werden in 10 ml abs. Methylenchlorid und 1 ml (12 mmol) abs. Pyridin gelöst und 0,85 ml (10 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach 16 h wird 1 ml MeOH zugesetzt, 30 min gerührt und 1 g Kieselgel zu dem Ansatz hinzugefügt. Die organischen Substanzen werden durch Entfernen der Lösungsmittel am RV an der Oberfläche des Kieselgels adsorbiert. Das Material wird auf eine Kieselgelsäule (10 cm Laufstrecke) aufgebracht und mit H/EE 1:1 eluiert. Das nach Entfernen des Lsm. erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (H/EE 6:1) gereinigt.

Man erhält 171 mg (+)-**12** als farblosen Feststoff (Ausbeute 84 %).

IR (cm⁻¹)	: 2954, 2934, 2871, 2850, 1729, 1459, 1438, 1390, 1369, 1265, 1155, 1125, 1025.
MS (m/z %)	: 310 (2, M ⁺), 267 (15), 250 (8), 235 (6), 207 (61), 190 (100), 175 (76), 147 (38), 137 (49), 136 (71), 109 (54), 95 (48), 69 (36), 55 (14), 43 (56).
HRMS	: Berechnet zu 310,2144; gefunden 310,2144.

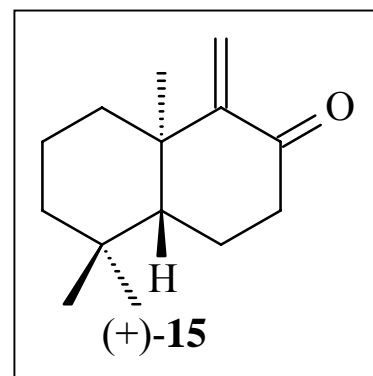
NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,3	1,01 ddd (13,1/3,5) 1,69	10	36,9	-
2	18,2	1,37 1,56	11	60,9	3,99 (10,7) 4,11 (10,7/3,8)
3	41,7	1,13 1,37	13	33,6	0,83 s
4	33,1	-	14	21,6	0,81 s
5	55,1	0,88	15	15,9	0,97 s
6	17,2	1,39 1,47	CO (8)	170,5	-
7	31,4	1,45 1,95	CO (11)	171,3	-
8	69,1	5,10 (3,4)	Me (8)	21,3	1,98 s
9	51,4	1,51	Me (11)	21,0	2,00 s

6.6 Darstellung von (+)-12-Nordrim-9,11-en-8-on ((+)-15) und Einführung der 12-Methylgruppe

6.6.1 (+)-12-Nordrim-9,11-en-8-on ((+)-15)

Summenformel : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$
 Molmasse : 206,33
 R_f -Wert : 0,69 (H/EE 6:1)
 $[\alpha]_D$: +70,1° ($c=1,00$; CHCl_3 ; 24° C)
 (Lit.: +71,7°, 23° C [88])



Zu 400 mg (1,78 mmol) (+)-6 in 50 ml Benzol werden 50 mg (0,26 mmol) p-Toluolsulfonsäure gegeben und die Reaktionsmischung wird 30 min bei 50° C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird halbgesättigte Na_2CO_3 -Lsg. zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lsg. gewaschen über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash Chromatographie (H/EE 13:1) erhält man 341 mg (+)-15 als farbloses Öl (Ausbeute 93 %).

IR (cm⁻¹) : 3095, 2950, 2930, 2870, 2845, 1690, 1610, 1460, 1415, 1380, 1330, 1300, 1280, 1240, 1200, 1175, 1100, 1060, 1040.

MS (m/z %) : 206 (100, M⁺), 191 (72), 69 (9), 55 (10).

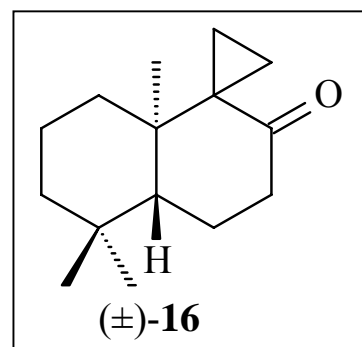
HRMS : Berechnet zu 206,1670; gefunden 206,1678.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	37,7	1,42 1,75	8	204,2	-
2	18,7	1,52 1,57	9	159,0	-
3	41,8	1,19 1,46	10	40,5	-
4	33,7	-	11	113,5	4,97 d (1,20) 5,50 d (1,20)
5	50,5	1,38	13	33,5	0,93 s
6	20,6	1,60 1,74	14	21,5	0,98 s
7	40,8	2,23 2,65	15	21,0	0,89 s

6.6.2 (±)-2(1*H*) Naphthalinon,octahydro-1,1-ethylen-5,5,8a-trimethyl-
(4aβ,4aα,8aα,8aβ) ((±)-**16**)

Summenformel : C₁₅H₂₄O
 Molmasse : 220,34
 R_f-Wert : 0,64 (H/EE 5:1)



500 mg (2,27 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid und 58 mg (2,4 mmol) NaH werden in 60 ml THF gelöst und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird eine Lösung aus 580 mg (2,2 mmol) (+)-**15** in 20 ml THF zugegeben und der Ansatz zuerst 15 min bei RT und anschließend 1 h bei 50° C gerührt. Nach erneutem Abkühlen werden 20 ml H₂O zugefügt und die Mischung dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄/Kieselgel filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

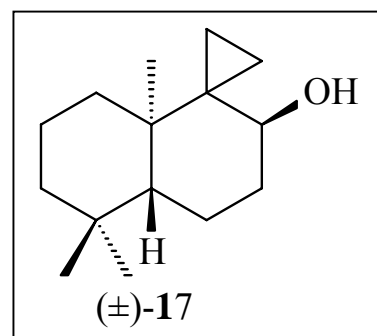
Nach Flash-Chromatographie (H/EE 9:1) erhält man 368 mg (±)-**16** als farbloses Öl (Ausbeute 76 %).

¹H-NMR : 2,49-2,42 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H); 1,73-1,56 (m, 4H); 1,49-1,40 (m, 1H); 1,34-1,21 (m, 2H); 1,13 (s, 3H); 0,95 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,53-0,39 (m, 4H).

¹³C-NMR : 204,9 (C-9); 50,2 (C-5); 42,2 (C-3); 41,9 (C-9); 41,3 (C-10); 40,4 (C-7); 35,1 (C-1); 33,5 (C-13); 33,2 (C-4); 22,9 (C-6); 21,7 (C-14); 18,8 (C-2); 18,0 (C-15); 4,4 (C-11); 3,9 (CH₂).

6.6.3 (±)-2 Naphthalinol,decahydro-1,1-ethylen-5,5,8a-trimethyl-
(2β,2α,4αβ,4αα,8αα,8αβ) ((±)-**17**)

Summenformel : C₁₅H₂₆O
 Molmasse : 222,37
 R_f-Wert : 0,46 (H/EE 4:1)



368 mg (1,67 mmol) (±)-**16** werden in 60 ml Diethylether gelöst, mit 95 mg (2,5 mmol) LiAlH₄ versetzt und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz vorsichtig in eine Mischung aus 100 g Eis und 10 ml konz. HCl gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit ges. NaCl-Lösung versetzt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. KHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄/Kieselgel filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 8:1) erhält man 342 mg (±)-**17** als farbloses Öl (Ausbeute 92 %).

MS (m/z %) : 222 (6, M⁺), 204 (95), 189 (100), 176 (16), 161 (47), 147 (28), 133 (41), 119 (44), 109 (44), 95 (61), 81 (37), 69 (45), 55 (46), 43 (77).

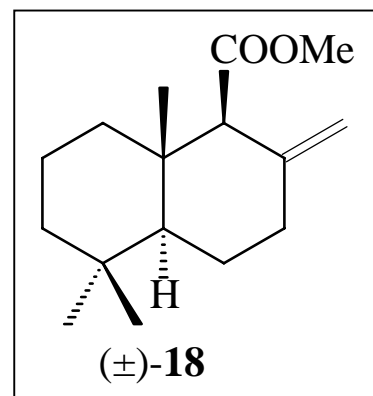
¹H-NMR : 3,98 (dd, 1H, J = 4,4/11,3 Hz); 2,02-1,95 (m, 1H); 1,76-1,40 (m, 3H); 1,38-1,21 (m, 4H); 1,12-0,96 (m, 3H); 1,06 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,77 (s, 3H); 0,45-0,34 (m, 4H).

¹³C-NMR : 67,4 (C-8); 51,6 (C-5); 42,1 (C-3); 36,5 (C-10); 35,5 (C-1); 34,8 (C-9); 33,3 (C-4); 33,0 (C-13); 32,5 (C-7); 21,5 (C-14); 21,5 (C-6); 19,9 (C-15); 18,2 (C-2); 2,9 (C-11); 2,5 (CH₂).

6.7 Synthese von geschütztem Siphonodictyal C ((±)-29)

6.7.1 (±)-Albicansäuremethylester ((±)-18)

Summenformel : $C_{16}H_{26}O_2$
 Molmasse : 250,38
 R_f-Wert : 0,75 (H/EE 7:1)



40,4 g (113 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid und 5,51 g (141 mmol) Natriumamid werden in 300 ml Toluol 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt die Lösung auf RT abkühlen und den weißen Feststoff (NaNH₂) absitzen. 11,1 g (43,8 mmol) (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-3) werden in 50 ml abs. Toluol gelöst und die vom weißen Feststoff dekantierte klare orangefarbene Lösung langsam zugegeben. Der Ansatz wird 1,5 h gerührt, über Kieselgel filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltene gelbweiße wachsartige Substanz wird mit 200 ml Hexan 15 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten setzen sich weiße Kristalle (Triphenylphosphinoxid) ab. Das Gemisch wird erneut über Kieselgel filtriert, die Säule mit Hexan eluiert und aus der so erhaltenen klaren farblosen Lösung am RV das Lösungsmittel entfernt.

Es werden 10,86 g (±)-18 als farbloses Öl erhalten (Ausbeute 99 %).

IR (cm⁻¹) : 3000, 2940, 2870, 1730, 1650, 1460, 1440, 1390, 1375, 1200, 1170.

MS (m/z (%)) : 250 (89, M⁺), 235 (68), 219 (11), 191 (29), 179 (24), 175 (24), 176 (56), 161 (40), 137 (100), 123 (72), 121 (69).

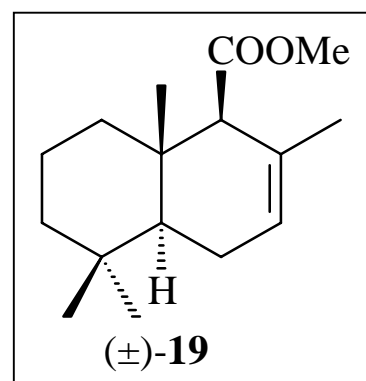
HRMS : Berechnet zu 250,1933; gefunden 250,1935.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,1	1,16 1,54	9	63,1	2,78
2	18,9	1,41 1,45	10	39,1	-
3	42,2	1,18 1,39	11	172,0	-
4	33,4	-	12	108,3	4,64 4,80
5	54,6	1,05 (12,7/2,8)	13	33,5	0,85
6	23,3	1,40 1,67	14	21,7	0,81
7	36,3	2,04 2,40	15	14,2	1,03
8	143,8	-	Me	50,8	3,62

6.7.2 (\pm)-Drim-7-en-11-säuremethylester ((\pm)-19**)**

Summenformel : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$
 Molmasse : 250,37 g/mol
 R_f-Wert : 0,30 (H/Tol 1:1)



2,54 g (10,1 mmol) (\pm)-**18** werden in 100 ml MeOH/EE (1:1) gelöst, mit 1,05 g Pd (5 % auf Calciumcarbonat, Fa. Aldrich) (\cong 53 mg Pd, 0,498 mmol) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird der Ansatz über Kieselgel filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Reinigung erfolgt über Flash-Chromatographie (H/EE 10:1). Man erhält 1,70 g (\pm)-**19** als farbloses Öl (Ausbeute: 67 %.).

IR (cm^{-1}) : 2940, 1725, 1465, 1440, 1395, 1330, 1220, 1165, 1040.

MS (m/z %) : 250 (33, M^+), 127 (38), 124 (56), 109 (100), 105 (19), 95 (20), 91 (19), 81 (18).

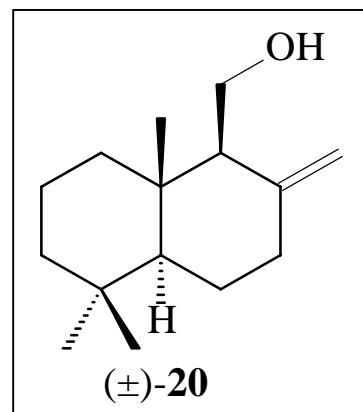
HRMS : Berechnet zu 250,1933; gefunden 250,1935.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	40,3	1,22 1,58	9	62,1	2,87
2	18,6	1,40 1,49	10	36,1	-
3	42,0	1,15 1,42	11	173,3	-
4	32,9	-	12	21,3	1,57 s
5	49,3	1,16	13	33,3	0,84 s
6	23,6	1,87 1,98	14	21,9	0,87 s
7	124,2	5,52	15	14,8	0,91 s
8	129,1	-	Me	51,0	3,63 s

6.7.3 (\pm)-Albicanol ((\pm)-**20**)

Summenformel : $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$
 Molmasse : 222,37
 Schmelzp. : 68-70° C
 R_f-Wert : 0,46 (H/EE 4:1)



10,9 g (43,4 mmol) (\pm)-**18** werden in 200 ml absolutem Methylenchlorid gelöst, im Eisbad auf 0° C gekühlt und 107 ml (107 mmol) DIBAL-H (1,0 M in CH_2Cl_2) zugetropft. Nach 15 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird der Ansatz langsam auf eine Mischung aus 25 ml konz. HCl und 250 g Eis gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel/Natriumsulfat filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Es werden 9,36 g (\pm)-**20** als farbloses Öl erhalten, das nach einigen Stunden zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt (Ausbeute 97 %).

IR (cm^{-1}) : 3600, 3500-3300, 3010, 2930, 2850, 1640, 1460, 1440, 1390, 1260.

MS (m/z (%)) : 222 (12, M⁺), 207 (8), 204 (9), 191 (6), 189 (13), 137 (100), 123 (25), 109 (21) 95 (41).

HRMS : Berechnet zu 222,1984; gefunden 222,1986.

NMR-Daten (500 MHz):

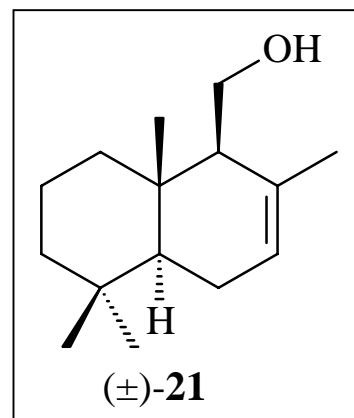
Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,0	1,19 1,64	9	59,2	1,95
2	19,2	1,47 1,52	10	38,9	-
3	42,0	1,17 1,38	11	58,7	3,74 dd (11,0/3,8) 3,81 dd (11,0/9,5)
4	33,4	-	12	106,3	4,62 4,92
5	55,2	1,10 (12,6/2,9)	13	33,6	0,85 s
6	29,2	1,32 1,72	14	21,7	0,78 s
7	37,9	2,00 2,40	15	15,3	0,69
8	147,8	4,62 4,92			

6.7.4 (±)-Albicanol ((±)-**20**) aus (±)-**23**

595 mg (1,94 mmol) (±)-**23** werden in 200 ml MeOH/EE (3:2) gelöst und mit 60 ml einer wässrigen 2 %igen Oxalsäure-Lösung (pH=1; 42 mg Oxalsäure pro ml Wasser) solange bei 40 °C gerührt, bis dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz nachweisbar ist. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 100 ml halbges. NaCl-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 50 ml TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. am RV entfernt. Man erhält 375 mg (±)-**20** als farblosen amorphen Feststoff (Ausbeute: 87 %).

6.7.5 (±)-Drim-7-en-11-ol ((±)-**21**)

Summenformel : C₁₅H₂₆O
Molmasse : 222,37 g/mol
R_f-Wert : 0,45 (H/EE 4:1)



2,16 g (8,62 mmol) (±)-**19** werden in 200 ml absolutem Methylenchlorid gelöst, im Eisbad auf 0° C gekühlt und 107 ml (107 mmol) DIBAL-H-Lösung (1,0 M in CH₂Cl₂) zugetropft. Nach 15 min ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz langsam auf eine Mischung aus 25 ml konz. HCl und 250 g Eis gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel/Natriumsulfat filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Es werden 1,86 g (±)-**21** als farbloses Öl erhalten, das nach einigen Stunden zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt (Ausbeute 97 %).

IR (cm⁻¹) : 3640, 3475 2940, 1475, 1460, 1405, 1380, 1255, 1065.

MS (m/z %): : 222 (14, M⁺), 124 (32), 123 (9), 109 (100), 95 (11), 91 (9), 81 (10), 69 (12), 55 (9).

HRMS : Berechnet zu 222,1984; gefunden 222,1985.

NMR-Daten (500 MHz):

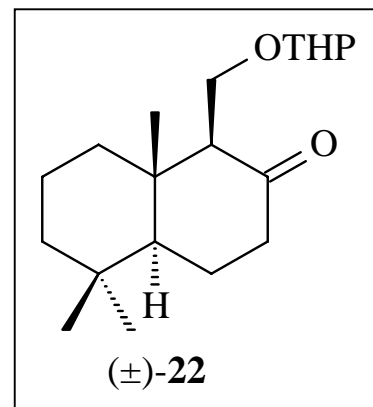
Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,8	1,03 1,94	9	57,1	1,81
2	18,7	1,42 1,52	10	35,9	-
3	42,4	1,15 1,38	11	60,8	3,69 (11,1/4,7) 3,82 (11,1/2,4)
4	32,8	-	12	21,9	1,75 s
5	49,7	1,15	13	33,3	0,83 s
6	23,5	1,81 1,94	14	22,0	0,85 s
7	124,0	5,50 bs	15	14,8	0,81 s
8	132,9	-			

6.7.6 (\pm)-Drim-7-en-11-ol ((\pm)-21**) aus (\pm)-**20****

Zu 1,50 g (6,75 mmol) (\pm)-**20** in 20 ml CH_2Cl_2 werden bei -20°C 3,3 ml (11 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zugegeben. Anschließend wird der Ansatz 1 h bei 0°C gerührt und dann für weitere 16 h in den Kühlschrank gestellt. Die Reaktionsmischung wird mit 7%iger wässriger NaHCO_3 -Lsg. versetzt und mit TBME extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl -Lsg. gewaschen über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie (H/EE 10:1) erhält man 1,38 g (\pm)-**21** als farblosen Feststoff (Ausbeute 92 %).

6.7.7 (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-ol-THP-ether ((±)-**22**)

Summenformel : C₁₉H₃₂O₃
Molmasse : 308, 46
R_f-Wert : 0,65 (H/EE 6:1)



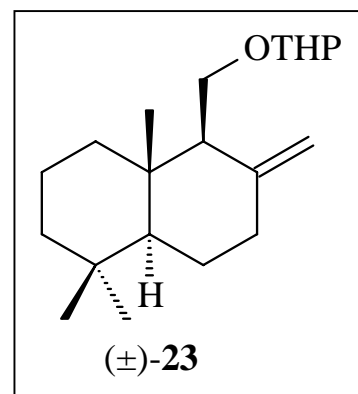
800 mg (3,6 mmol) (±)-**6** werden in 150 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 0,9 ml (10 mmol) 3,4-Dihydro-(2*H*)-pyran und einer Spatelspitze Pyridinium-*p*-toluolsulfonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit gesättigter Na₂CO₃-Lsg. versetzt, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (H/EE 9:1) ergibt 955 mg (±)-**22** als farbloses Öl (Ausbeute 86 %).

MS (m/z %): : 308 (11, M⁺), 290 (35), 223 (53), 179 (34), 85 (100), 69 (16), 55 (15).

Bei dem Produkt handelt es sich auf Grund der THP-Gruppe um ein Diastereomergemisch. Daher wurde auf eine weitere spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

6.7.8 (±)-Albicanol-THP-ether ((±)-**23**)

Summenformel : C₂₀H₃₄O₂
Molmasse : 306, 49
R_f-Wert : 0,65 (H/EE 6:1)



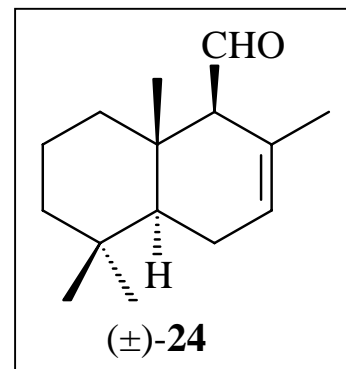
4,04 g (11,3 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid und 551 mg (14,1 mmol) Natriumamid werden in 300 ml Toluol 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt die Lösung auf RT abkühlen und den weißen Feststoff (NaNH₂) absitzen. 955 mg (3,10 mmol) (±)-**22** werden in 50 ml abs. Toluol gelöst und die vom weißen Feststoff dekantierte klare orangefarbene Lösung langsam zugegeben. Der Ansatz wird 1,5 h gerührt, über Kieselgel filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltene gelbweiße wachsartige Substanz wird mit 200 ml Hexan 15 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten setzen sich weiße Kristalle (Triphenylphosphinoxid) ab. Das Gemisch wird erneut über Kieselgel filtriert, die Säule mit Hexan eluiert und aus der so erhaltenen klaren farblosen Lösung am RV das Lösungsmittel entfernt.

Es werden 920 mg (±)-Albicanol-THP-ether ((±)-**23**) als farbloses Öl erhalten (Ausbeute: 97 %.).

Bei dem Produkt handelt es sich auf Grund der THP-Gruppe um ein Diastereomerengemisch. Daher wurde auf eine weitere spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

6.7.9 (±)-Drim-7-en-11-al ((±)-**24**)

Summenformel : C₁₅H₂₄O
Molmasse: : 220,36 g/mol
R_f-Wert: : 0,50 (H/EE 19:1)



19,4 g (90 mmol) PCC werden 15 min lang in 250 ml abs. Methylenchlorid gerührt. Zu der Mischung wird eine Lösung von 1,9 g (8,56 mmol) (±)-**21** in 20 ml abs. Methylenchlorid zugetropft und die Reaktion mittels DC beobachtet. Nach 15-30 min ist das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar und die Reaktion wird abgebrochen. Zwecks Aufarbeitung wird der Ansatz über eine 10 cm lange Kieselgelsäule filtriert und das Gel mit weiteren 100 ml Methylenchlorid eluiert. Aus dem Eluat erhält man nach Entfernen des Lsm. im Vakuum 1,85 g (±)-**24** als farbloses Öl (Ausbeute: 98 %).

IR (cm⁻¹) : 2950, 1725, 1680, 1465, 1450, 1400, 1380, 1280, 1130.

MS (m/z %) : 220 (39, M⁺), 191 (57), 135 (20), 124 (47), 123 (38), 121 (23), 109 (100), 107 (20), 97 (29), 95 (38), 81 (21), 69 (24).

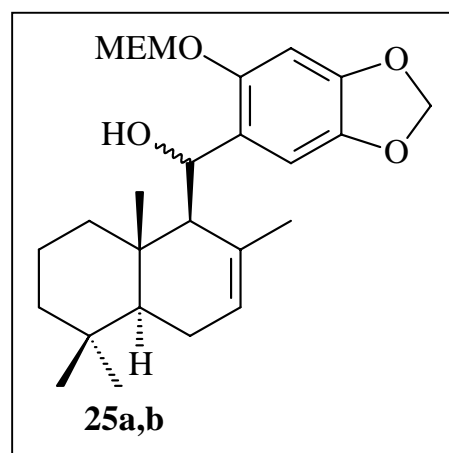
HRMS : Berechnet zu 220,1827; gefunden 220,1828.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	40,3	1,25 1,64	9	67,5	2,55
2	18,2	1,42 1,50	10	37,0	-
3	41,9	1,18 1,42	11	206,9	9,65 d (5,2)
4	33,0	-	12	21,6	1,59 s
5	48,9	1,11	13	33,3	0,84 s
6	23,6	1,94 2,04	14	22,0	0,89 s
7	125,4	5,67 bs	15	15,7	1,04 s
8	127,7	-			

6.7.10 (±)-6-(11'-Hydroxy-7'-drimen-11'-yl)-3,4-methylenedioxyphenol-
MEM-ether (**25a,b**)

Summenformel : $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$
 Molmasse: : 446,58 g/mol
 R_f-Wert: : 0,65 (H/EE 4:1)



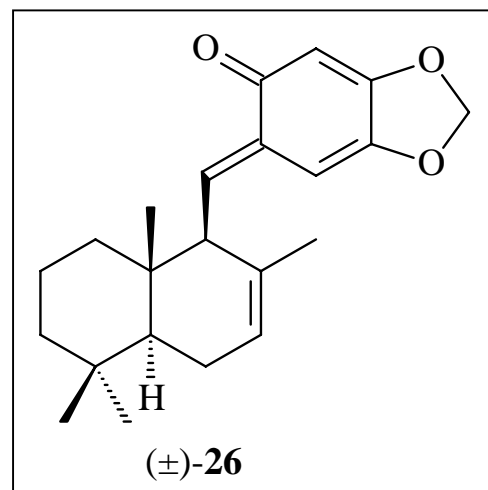
1225 mg (4,0 mmol) **46** werden in 40 ml THF gelöst, auf -100°C abgekühlt und dann mit 3 ml (4,8 mmol) n-BuLi (1,6 M, in Cyclohexan) versetzt. Nach 5 min werden 386 mg (1,75 mmol) (±)-Drim-7-en-11-al ((±)-**24**) in 5 ml THF zugegeben und die Reaktionsmischung wird innerhalb von 2h auf RT aufgetaut. Anschließend wird die Lösung mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. versetzt und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Flash-Chromatographie (H/EE 9:1) ergibt **25a,b**, welches jedoch mit Sesamol-MEM-ether (**45**) verunreinigt ist.

Bei dem Produkt handelt es sich um ein Diastereomerengemisch. Daher wurde auf seine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

6.7.11 (±)-6-(7'-Drimen-11'-yliden)-3,4-methylenedioxy-2,4-cyclohexadienon
(±)-**26**

Summenformel : C₂₂H₂₈O₃
Molmasse: : 340,46 g/mol
Schmelzp. : 150-152° C
R_f-Wert: : 0,68 (H/EE 4:1)



Das mit Sesamol-MEM-ether (**45**) verunreinigte **25a,b** wird in 50 ml THF/H₂O (10:1) gelöst, mit 100 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 30 min bei 40° C gerührt. Anschließend wird gesättigte Na₂CO₃-Lsg. zugegeben und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Reinigung erfolgt mittels MPLC (Säule E, MeCN/H₂O 85:15). Man erhält 411 mg (±)-**26** als gelbe Kristalle (Ausbeute 69 % (über zwei Stufen)).

IR (cm⁻¹) : 2928, 1648, 1612, 1430, 1358, 890.

MS (m/z %) : 340 (40, M⁺), 325 (16), 217 (100), 201 (43), 189 (47), 151 (24), 115 (8), 105 (8), 91 (7), 55 (20), 41(28).

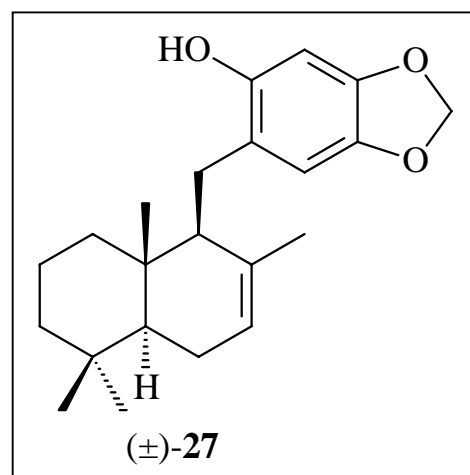
HRMS : Berechnet zu 340,2038; gefunden 340,2040.

NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	40,9	1,19 1,36	12	22,5	1,42 s
2	18,6	1,32 1,38	13	33,3	0,84 s
3	42,3	1,03 1,20	14	21,8	0,86 s
4	33,2	-	15	15,0	0,94 s
5	49,8	1,25	1'	133,5	-
6	23,7	1,85 2,06	2'	184,2	-
7	123,0	5,55 bs	3'	101,7	5,85
8	131,7	-	4'	162,0	-
9	54,4	2,92 d (12,85)	5'	145,2	-
10	38,4	-	6'	98,0	6,36
11	149,5	7,07 d (12,85)	OCH ₂ O	101,7	5,80-5,90

6.7.12 (\pm)-6-(7'-Drimen-11'-yl)-3,4-methylenedioxyphenol ((\pm)-**27**)

Summenformel : C₂₂H₃₀O₃
 Molmasse: : 342,48 g/mol
 R_f-Wert: : 0,39 (H/EE 4:1)



240 mg (0,70 mmol) (\pm)-**26** werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 60 mg (1,59 mmol) NaBH₄ versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden vorsichtig 10 ml 2N HCl zugegeben und der Ansatz dreimal bei 0° C mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Flash-Chromatographie (H/EE 7:1) ergibt 218 mg (\pm)-**27** als farbloses Öl (Ausbeute 91 %).

IR (cm⁻¹) : 3390, 2925, 1611, 1500, 1448, 1180, 1110, 1075, 910, 730.

MS (m/z %) : 342 (9, M⁺), 189 (8), 152 (36), 151 (100), 109(34), 107 (16), 105 (15), 95 (19), 91 (19), 69 (22), 55 (24), 41 (30).

HRMS : Berechnet zu 342,2195; gefunden 342,2195.

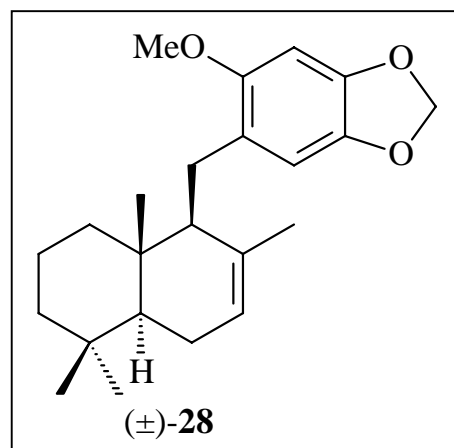
NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,6	1,07 2,88	12	22,2	1,47 s
2	18,9	1,42 1,54	13	33,3	0,86 s
3	42,2	1,16 1,40	14	22,0	0,89 s
4	33,0	-	15	13,7	0,86 s
5	50,3	1,28	1'	121,6	-
6	23,7	2,88 2,93	2'	147,2	-
7	122,4	5,36 bs	3'	98,1	6,32
8	135,1	-	4'	145,4*	-
9	54,4	2,25	5'	141,4*	-
10	36,9	-	6'	109,0	6,68
11	26,1	2,51 d (6,14)	OCH ₂ O	100,8	5,80-5,90

Die mit * gekennzeichneten Signale sind austauschbar

6.7.13 (±)-6-(7'-Drimen-11'-yl)-3,4-methylenedioxyanisol ((±)-**28**)

Summenformel : C₂₃H₃₂O₃
Molmasse: : 356,51 g/mol
R_f-Wert: : 0,74 (H/EE 4:1)



625 mg (1,82 mmol) (±)-**27** werden in 20 ml methanolischer Tetrabutylammoniumhydroxid-Lsg. gelöst und anschließend das Lsm. im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in THF aufgenommen, mit 1,2 ml (13,2 mmol) Dimethylsulfat versetzt und 30 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man 10 ml einer 25%igen wässrigen NH₃-Lsg. zu und lässt weitere 15 min rühren. Der Reaktionsansatz wird anschließend dreimal mit TBME extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 12:1) erhält man 623 mg (±)-**28** als farbloses Öl (Ausbeute 96 %).

IR (cm⁻¹) : 2920, 1615, 1490, 1455, 1165, 1125, 1070, 925.

MS (m/z %) : 356 (3, M⁺), 232 (2), 217 (3), 201 (2), 165 (100), 135 (21), 91 (24), 77 (42), 55 (36), 41(63).

HRMS : Berechnet zu 356,2351; gefunden 356,2353.

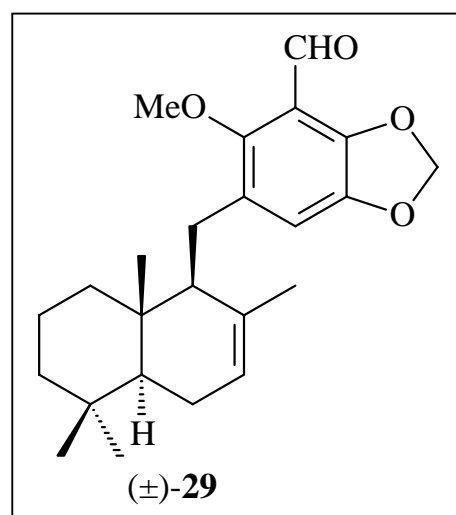
NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,6	1,07 1,88	13	33,3	0,86 s
2	19,0	1,44 1,53	14	22,0	0,89 s
3	42,3	1,18 1,40	15	13,9	0,86 s
4	33,1	-	1'	124,6	-
5	50,3	1,25	2'	151,8	-
6	23,8	1,88 1,93	3'	94,6	6,47
7	122,0	5,38 bs	4'	145,4*	-
8	135,9	-	5'	140,9*	-
9	54,6	2,25	6'	109,3	6,73
10	36,9	-	OCH ₂ O	100,8	5,80-5,90
11	26,1	2,48 dd (15,25/2,54) 2,64 dd (15,25/9,24)	OMe	56,3	3,74 s
12	22,2	1,43 s			

Die mit * gekennzeichneten Signale sind austauschbar

6.7.14 (±)-5-(7'-Drimen-11'-yl)-2,3-methylenedioxy-6-methoxybenzaldehyd ((±)-**29**)

Summenformel : C₂₄H₃₂O₄
 Molmasse: : 384,52 g/mol
 R_f-Wert: : 0,66 (H/EE 6:1)



225 mg (0,63 mmol) (±)-**28** werden in 30 ml THF gelöst und auf 0° C abgekühlt. Dann werden 0,15 ml (0,95 mmol) TMEDA, 0,6 ml (0,95 mmol) n-BuLi zugegeben und 30 min gerührt. Im Anschluss daran wird die Reaktionsmischung mit 0,5 ml (6,31 mmol) DMF versetzt und 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man gesättigte NH₄Cl-Lsg. zu und

extrahiert dreimal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 12:1) erhält man 189 mg (\pm)-**29** als farbloses Öl (Ausbeute 78 %).

IR (cm^{-1}) : 2925, 1620, 1540, 1495, 1450, 1150, 1120, 1075, 920.

MS (m/z %) : 384 (11, M^{+*}), 193 (100), 121 (7), 109 (20), 69 (9), 41 (10).

HRMS : Berechnet zu 384,2301; gefunden 384,2301.

NMR-Daten (300 MHz):

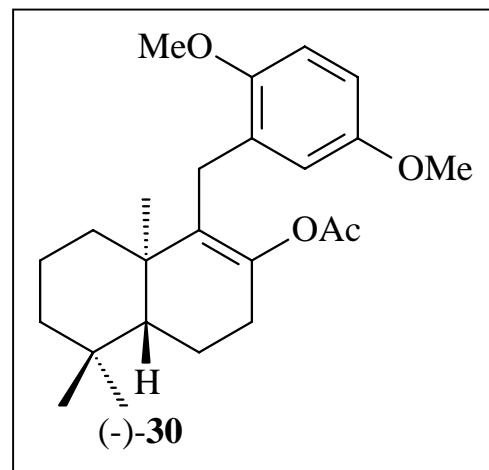
Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,7	1,07 1,89	13	33,2	0,85 s
2	18,9	1,48 1,58	14	21,9	0,87 s
3	42,2	1,18 1,43	15	14,0	0,88 s
4	33,0	-	1'	129,8	-
5	50,2	1,24 dd (11,8/5,1)	2'	153,3	-
6	23,7	1,87 1,92	3'	114,3	-
7	123,1	5,36 bs	4'	146,1*	-
8	134,9	-	5'	144,8*	-
9	54,9	2,21	6'	114,2	6,95 s
10	36,8	-	OCH_2O	102,8	6,06
11	25,5	2,60	OMe	63,8	3,77 s
12	22,2	1,41 s	CHO	188,5	10,24 s

Die mit * gekennzeichneten Signale sind austauschbar

6.8 Darstellung von Yahazunol (1)

6.8.1 (–)-11-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-8-acetoxy-12-nordrim-8,9-en ((–)-**30**)

Summenformel	: C ₂₄ H ₃₄ O ₄
Molmasse	: 386,53
R _f -Wert	: 0,65 (H/EE: 3:1)
[α] _D	: -101,9 (c=1,1; CHCl ₃ , 24°C) (Lit.: -102,4° [89])



4,00 g (18,4 mmol) Bromhydrochinondimethylether und 492 mg (20 mmol) Mg-Späne werden in 75 ml abs. THF 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Das so erzeugte Grignard-Reagenz wird dann tropfenweise zu 1,12 g (5,87 mmol) CuI bei 0° C zugegeben und für weitere 10 min bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 950 mg (4,6 mmol) (+)-**15** in 10 ml abs. THF langsam zugegeben, weitere 15 min bei 0° C und 1 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0° C wird die Reaktionsmischung mit 2,5 ml (27,25 mmol) Acetanhydrid versetzt und weitere 20 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird gesättigte NH₄Cl- und gesättigte NaHCO₃-Lsg. zugegeben und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash Chromatographie (H/EE 10:1) erhält man 1560 mg (–)-**30** als schwach gelbes Öl (Ausbeute 88 %).

IR (cm⁻¹) : 3030, 2915, 1747, 1505, 1235, 1200, 1020.

MS (m/z (%)) : 386 (2, M⁺), 343 (18), 216 (11), 151 (26), 138 (100), 115 (27), 55 (52), 43 (53).

HRMS : Berechnet zu 386,2457; gefunden 386,2457.

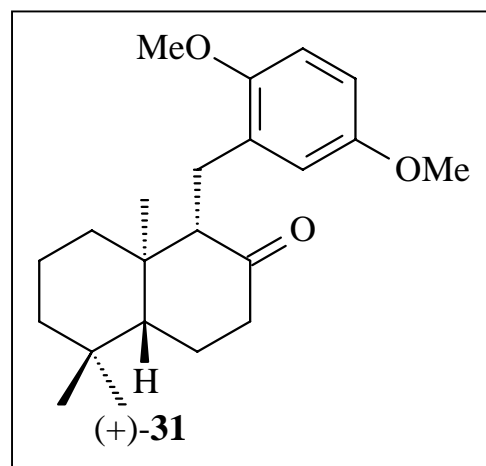
NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	35,8	0,96 1,52	14	21,6	0,82
2	18,7	1,33 1,48	15	20,4	1,04
3	41,5	1,09 1,33	1'	120,9	-
4	33,2	-	2'	157,5	-
5	51,2	-	3'	98,0*	6,38–6,41
6	18,7	1,62 1,80	4'	103,5*	6,38–6,41
7	28,0	2,18 dd (3,8/10,3) 2,45	5'	158,6	-
8	144,6	-	6'	129,2	6,99
9	132,4	-	O2'Me	55,3	3,78
10	38,6	-	O5'Me	55,3	3,76
11	23,4	3,17	CO	169,3	-
13	33,3	0,90	OAc	20,9	1,88

Die mit * gekennzeichneten Signale sind austauschbar

6.8.2 (+)-11-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-8-oxo-12-nordriman ((+)-**31**)

Summenformel : $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$
 Molmasse : 344,49
 Schmelzp. : 108-109° C
 R_f -Wert : 0,65 (H/EE: 3:1)
 $[\alpha]_D$: +55,9 (c=1,0; CHCl_3 ; 23°C)
 (Lit.: +56,3° [89])



Eine Mischung aus 1560 mg (4,04 mmol) (–)-**30** und 4,0 g KOH werden in 50 ml Methanol 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird gesättigte NaCl-Lsg. zugegeben und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash Chromatographie (H/EE 12:1) erhält man 1322 mg (+)-**31** als farblose Kristalle (Ausbeute 95 %).

IR (cm⁻¹) : 2940, 2870, 2830, 1710, 1450, 1320, 1260, 1150, 1050.

MS (m/z (%)) : 344 (100, M⁺), 219 (20), 206 (20), 175 (76), 151 (19).

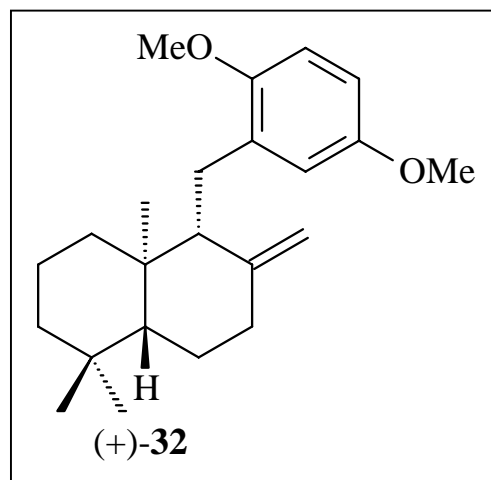
HRMS : Berechnet zu 344,2351; gefunden 344,2352.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	38,8	1,35 1,93	13	33,5	0,94 s
2	19,1	1,48-1,56	14	21,7	0,84 s
3	42,0	1,24 1,44	15	14,5	0,78 s
4	33,7	-	1'	131,6	-
5	54,3	1,51 d (2,7)	2'	151,6	-
6	24,2	1,63 2,01	3'	110,9	6,68 d (8,8)
7	42,6	2,21 2,34	4'	111,1	6,61 dd (8,8/3,1)
8	211,7	-	5'	153,1	-
9	64,1	2,45 d (9,2)	6'	117,8	6,88 d (3,1)
10	43,3	-	O2'Me	55,8	3,75 s
11	22,9	2,64 d (13,3) 2,85 dd (9,2/13,3)	O5'Me	55,6	3,72 s

6.8.3 (+)-Zonaroldimethylether ((+)-**32**)

Summenformel	: C ₂₃ H ₃₄ O ₂
Molmasse	: 342,50
Schmelzp.	: 74-75° C
R _f -Wert	: 0,57 (H/EE: 10:1)
[α] _D	: +27,6 (c=1,2; CHCl ₃ ; 25° C) (Lit.: +27,9° [89])



Zu einer Suspension von 1,73 g (7,28 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 50 ml THF werden bei –78° C 2,0 ml (3,64 mmol) n-BuLi (1,6 M, in n-Hexane) langsam zugegeben und für 30 min gerührt. Anschließend wird eine Mischung aus 1320 mg (3,83 mmol) (+)-**31** in 10 ml THF bei 0° C zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Tage bei 80° C gerührt. Es wird gesättigte NaCl-Lsg. zugegeben und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash Chromatographie (H/EE 15:1) erhält man 997 mg (+)-**32** als farblose Kristalle (Ausbeute 76 %).

IR (cm⁻¹) : 3000, 2940, 2860, 2830, 1640, 1605, 1585, 1495, 1460, 1440, 1385, 1365, 1280, 1210, 1180, 1160, 1050.

MS (m/z (%)) : 342 (100, M⁺), 327 (10), 310 (4), 206 (9), 191 (15), 164 (16), 151 (76), 137 (24), 121 (33), 109 (10), 95 (16), 81 (13), 55 (10).

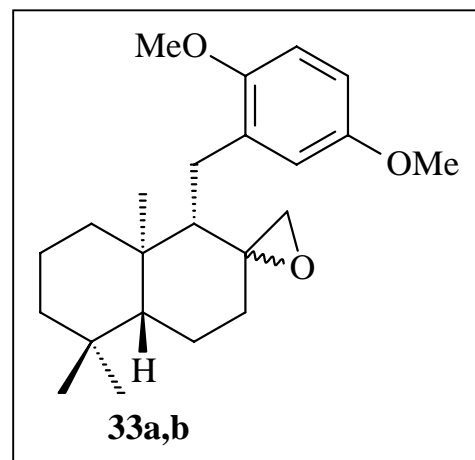
HRMS : Berechnet zu 342,2559; gefunden 342,2561.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,1	1,15 1,87	13	33,6	0,89 s
2	19,5	1,49 1,62	14	21,8	0,83 s
3	42,2	1,22 1,41	15	14,6	0,81 s
4	33,6	-	1'	132,1	-
5	55,7	1,24	2'	151,7	-
6	24,4	1,32 1,73	3'	109,6	6,72 d (9,0)
7	38,3	2,20 2,34	4'	110,8	6,63 dd (9,0/2,8)
8	148,3	-	5'	153,2	-
9	55,9	2,19	6'	116,2	6,71 d (2,8)
10	39,9	-	O2'Me	55,8	3,78
11	23,3	2,74	O5'Me	55,5	3,72
12	107,6	4,61 4,74			

6.8.4 (8*R,S*)-8,12-Epoxyzonaroldimethylether (**33a,b**)

Summenformel : C₂₃H₃₄O₃
Molmasse : 358,29
R_f-Wert : 0,77 (H/EE: 3:1)



100 mg (0,29 mmol) (+)-**32** werden in 30 ml CH₂Cl₂ gelöst und unter Rühren mit 270 mg (1,5 mmol) MCPBA (70-78%) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird der Ansatz zweimal mit gesättigter Na₂CO₃-Lsg. und einmal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, und die Waschfraktionen mit CH₂Cl₂ nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

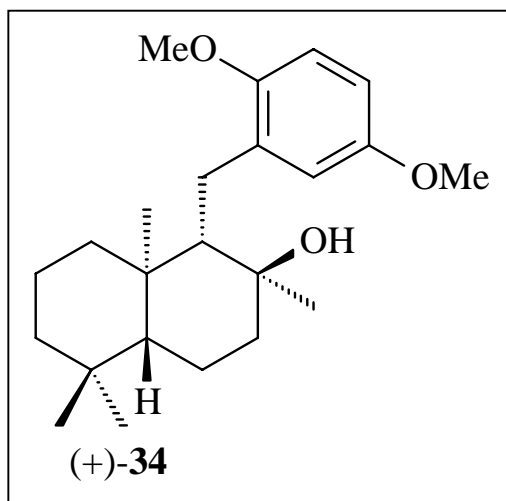
Das Rohprodukt wird an 3,5 g RP-Säulenmaterial adsorbiert, mit 100 ml H₂O/MeOH (1:1) gewaschen und anschließend das Epoxid mit 150 ml MeCN eluiert. Nach Entfernen des Lsm. erhält man 89 mg **33a,b** als gelbliches Öl (Ausbeute 86 %).

MS (m/z (%)) : 359 (45), 358 (100, M⁺), 340 (14), 220 (61), 204 (39), 203 (43), 189 (85), 159 (37), 152 (58), 151 (100), 121 (56), 91 (14).

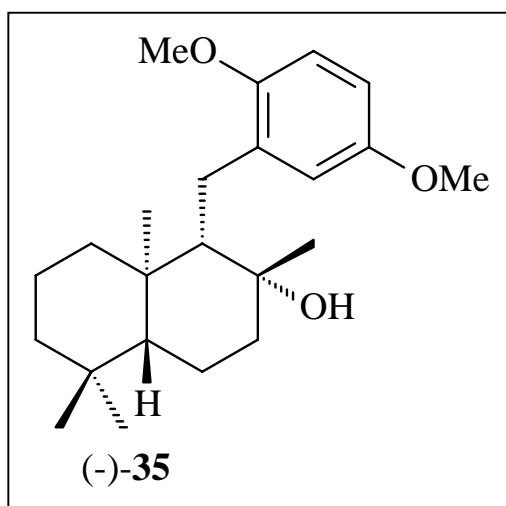
Bei dem Produkt handelt es sich aufgrund des neu erzeugten Stereozentrums an C-8 des Drimangerüsts um ein Diastereomergemisch. Daher wurde auf eine weitere spektroskopische Charakterisierung des Produktes verzichtet.

6.8.5 (+)-Yahazunoldimethylether ((+)-**34**) und (-)-8-Epiyahazunoldimethylether ((-)-**35**)

Summenformel : $C_{23}H_{36}O_3$
 Molmasse : 360,48
 R_f -Wert : 0,38 (H/EE: 3:1)
 $[\alpha]_D$: +3,2 ($c=1,00$; $CHCl_3$; 23° C)



Summenformel : $C_{23}H_{36}O_3$
 Molmasse : 360,48
 R_f -Wert : 0,49 (H/EE: 3:1)
 $[\alpha]_D$: -7,2 ($c=1,05$; $CHCl_3$; 23° C)



172 mg (0,48 mmol) **33a,b** werden in 60 ml abs. Diethylether gelöst, mit 190 mg (5 mmol) $LiAlH_4$ versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die Lösung in 150 ml einer 1%igen HCl/Eis-Mischung gegossen und anschließend dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lsg. neutralisiert, mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach MPLC (H/TBME 3:1) erhält man 123 mg (+)-**34** (Ausbeute 71 %) und 47 mg (-)-**35** (Ausbeute 27 %) als farblose Öle.

(+)-34:

IR (cm⁻¹) : 3480, 2950, 2860, 2840, 1440, 1390, 1320, 1270, 1220, 1170, 1050.

MS (m/z %) : 360 (100, M⁺), 342 (1), 204 (70), 151 (73), 121 (13).

HRMS : Berechnet zu 360,2664; gefunden 360,2664.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	40,4	0,86 1,78	13	33,4	0,83 s
2	18,5	1,40 1,58	14	21,5	0,78 s
3	41,7	1,08 1,32	15	15,4	0,88 s
4	33,4	-	1'	133,9	-
5	56,0	0,90	2'	150,7	-
6	20,2	1,30 1,64	3'	111,4	6,73 d (8,9)
7	43,4	1,42 1,83	4'	110,4	6,64 dd (8,9/2,8)
8	73,7	-	5'	153,7	-
9	62,5	1,61	6'	117,6	6,79 d (2,8)
10	39,4	-	O2'Me	55,9	3,80 s
11	25,3	2,51 dd (14,8/5,1) 2,84 dd (14,8/4,2)	O5'Me	55,6	3,73 s
12	24,3	1,26 s			

(-)-35:

IR (cm⁻¹) : 3480, 2950, 2860, 2840, 1440, 1390, 1320, 1270, 1220, 1170, 1050.

MS (m/z %) : 360 (100, M⁺), 342 (1), 204 (70), 151 (73), 121 (13).

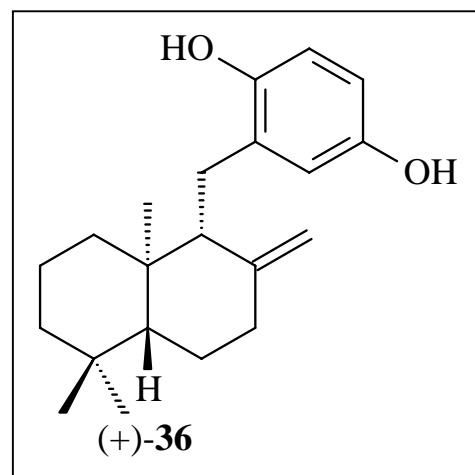
HRMS : Berechnet zu 360,2664; gefunden 360,2671.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,9	0,95 1,75	13	33,6	0,84
2	18,4	1,24 1,49	14	21,8	0,86 s
3	42,0	1,22 1,41	15	15,3	1,05 s
4	33,5	-	1'	134,3	-
5	56,0	0,91	2'	151,2	-
6	18,4	1,32 1,56	3'	111,0	6,72 d (8,8)
7	42,6	1,41 1,78	4'	109,3	6,62 dd (8,8/2,6)
8	73,3	-	5'	153,5	-
9	58,8	1,46	6'	116,2	6,80 d (2,6)
10	39,0	-	O2'Me	56,0	3,78 s
11	23,0	2,51 d (15,9) 2,93 dd (15,9/7,7)	O5'Me	55,6	3,75 s
12	31,2	0,88 s			

6.8.6 Zonarol ((+)-36)

Summenformel : $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$
 Molmasse : 314,46
 Schmelzp. : 154°C
 R_f -Wert : 0,18 (H/EE: 4:1)
 $[\alpha]_D$: $+17,0$ ($c=1,0$; CHCl_3 ; 23°C)
 (Lit.: $+17,1^\circ$ [88])



Zu einer Mischung von 1,5 g (72,8 mmol) (+)-**32** in 420 ml MeCN/DMF (1:1) werden 5,0 g Pyridin-2,6-dicarbonsäure-N-oxid (**49**), 140 ml H_2O und 45 ml einer wässrigen 1,2 M CAN-Lsg (54 mmol) unter Rühren zugegeben. Nach 10 min wird der Ansatz mit 500 ml H_2O versetzt, dreimal mit TBME extrahiert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Das entstandene Öl wird in 500 ml THF/ H_2O (3:2) gelöst, mit 7,62 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ versetzt und die Reaktionsmischung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz dreimal

mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach MPLC-Chromatographie (Säule C; H/EE 10:1) erhält man 760 mg (+)-**36** als farblose Kristalle (Ausbeute 55 %).

IR (cm^{-1}) : 3590, 3350, 2930, 2860, 2840, 1640, 1595, 1495, 1450, 1435, 1385, 1360, 1315, 1285, 1255, 1165, 1140, 1070.

MS (m/z (%)) : 314 (68, $\text{M}^{+\bullet}$), 299(8), 229 (6), 217 (6), 201 (6), 191 (100), 178 (23), 163 (24), 161 (28), 149 (17), 137 (20), 109 (19), 95 (29), 81 (17).

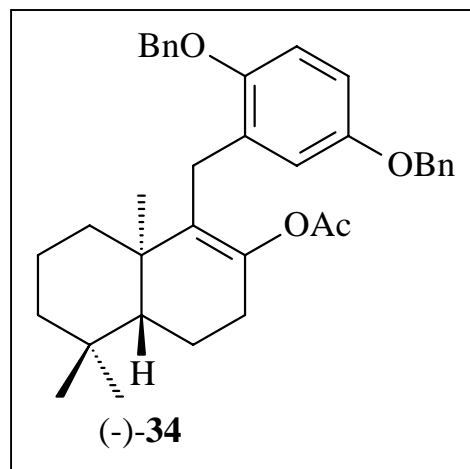
HRMS : Berechnet zu 314,2246; gefunden 314,2247.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,2	1,04 1,74	12	108,2	4,87
2	19,8	1,40 1,52	13	33,7	0,84 s
3	42,2	1,14 1,34	14	21,7	0,78 s
4	33,7	-	15	14,7	0,80 s
5	55,6	1,02	1'	130,1	-
6	24,6	1,26 1,57	2'	147,8	-
7	38,5	1,91 2,29	3'	115,8	6,24 d (8,5)
8	148,6	-	4'	112,7	6,31 dd (8,5/2,5)
9	56,3	2,17 d (10,2)	5'	150,0	-
10	40,2	-	6'	116,9	6,63 d (2,5)
11	23,9	2,73 dd (15,5/1,9) 2,81 dd (15,5/10,2)			

6.8.7 (–)-11-(2',5'-Dibenzzyloxyphenyl)-8-acetoxy-12-nordrim-8,9-en ((–)-**37**)

Summenformel	: C ₃₆ H ₄₂ O ₄
Molmasse	: 538,73
R _f -Wert	: 0,50 (H/EE 4:1)
[α] _D	: -3,7° (c=0,80; CHCl ₃ ; 23° C)



4,42 g (12,0 mmol) Bromhydrochinondibenzylether (**43**) und 320 mg (13 mmol) Mg-Späne werden in 75 ml abs. THF 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Das so erzeugte Grignard-Reagenz wird dann tropfenweise zu 730 mg (3,83 mmol) CuI bei 0° C zugegeben und für weitere 10 min bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 620 mg (3,0 mmol) (+)-**15** in 10 ml abs. THF langsam zugegeben, weitere 15 min bei 0° C und 1 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0° C wird die Reaktionsmischung mit 2 ml (21,8 mmol) Acetanhydrid versetzt und weitere 20 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird gesättigte NH₄Cl- und gesättigte NaHCO₃-Lsg. zugegeben und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash Chromatographie (H/EE 10:1) erhält man 1374 mg (–)-**37** als farbloses Öl (Ausbeute 85 %).

IR (cm⁻¹) : 3030, 2915, 1747, 1505, 1235, 1200, 1020.

MS (m/z (%)) : 538 (2, M⁺), 495 (14), 91 (100), 43 (36).

HRMS : Berechnet zu 538,3083; gefunden 538,3087.

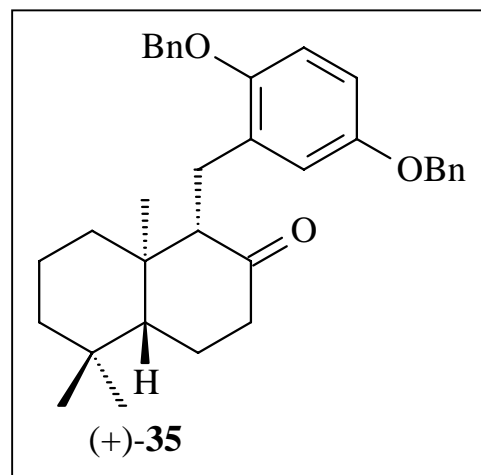
NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	35,8	0,90 1,61	1'	130,7	-
2	18,7	1,28 1,61	2'	150,1	-
3	41,4	1,07 dd (13,2/4,4) 1,28	3'	112,5	6,79d (8, 8)
4	33,2	-	4'	112,9	6,71 dd (8,8/3,0)
5	51,1	1,19	5'	152,8	-
6	18,7	1,68 1,79	6'	115,9	6,81 d (3,0)
7	28,0	2,17 dd (17,0/6,2) 2,45	CO	169,2	-
8	144,9	-	Ac	20,9	1,91 s
9	132,1	-	C2'OCH ₂	70,8	5,04
10	38,6	-	C5'OCH ₂	70,2	5,02
11	24,3	3,31 3,33	C2'-Bz1	137,6*	-
13	33,2	0,91 s	C5'-Bz1	137,7*	-
14	21,7	0,82 s	Benzyl	127,7 127,6 127,3 127,2	7,24-7,43
15	20,4	1,00 s			

Die mit * gekennzeichneten Signale sind austauschbar

6.8.8 11-(2',5'-Dibenzyloxyphenyl)-8-oxo-12-nordriman ((+)-**38**)

Summenformel	: C ₃₄ H ₄₀ O ₃
Molmasse	: 496,69
R _f -Wert	: 0,50 (H/EE 4:1)
[α] _D	: +6,8° (c=0,90; CHCl ₃ ; 24° C)



Eine Mischung aus 1,8 g (3,34 mmol) (–)-**37** und 4,0 g KOH werden in 50 ml Methanol 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird gesättigte NaCl-Lsg. zugegeben und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash Chromatographie (H/EE 10:1) erhält man 1593 mg (+)-**38** als farbloses Öl (Ausbeute 96 %).

IR (cm⁻¹) : 3035, 2925, 1709, 1485, 1255, 1190, 1020.

MS (m/z (%)) : 496 (1, M⁺), 332 (10), 91 (100), 65 (13).

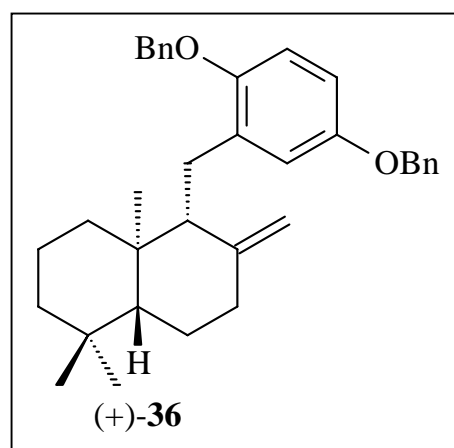
HRMS : Berechnet zu 496,2977; gefunden 496,2979.

NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	38,6	1,01 1,61	15	14,5	0,73 s
2	18,9	1,21 1,42	1'	131,8	-
3	41,8	1,01 1,35	2'	151,0	-
4	33,6	-	3'	112,5	6,78 d (8,8)
5	54,1	1,34	4'	112,0	6,71 dd (8,8/3,0)
6	24,1	1,61 1,98	5'	152,5	-
7	42,6	2,15 2,31	6'	118,9	7,04 d (3,0)
8	211,6	-	C2'OCH ₂	70,9	4,96
9	63,9	2,49 d (9,4)	C5'OCH ₂	70,4	4,99
10	43,1	-	C2'-Bz1	137,2	-
11	23,2	2,69 dd (13,1/1,7) 2,85 dd (13,1/9,4)	C5'-Bz1	137,5	-
13	33,5	0,91 s	Benzyl	128,4 128,3 128,2 128,0 127,7 127,5	7,25-7,46
14	21,6	0,81 s			

6.8.9 (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-39**)**

Summenformel : C₃₅H₄₂O₂
 Molmasse : 494,72
 Schmelzp. : 110-111° C
 R_f-Wert : 0,85 (H/EE: 3:1)
 [α]_D : +18,0 (c=1,00; CHCl₃; 23° C)



Zu einer Suspension von 1,37 g (5,76 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 50 ml THF wird bei -78° C 1,8 ml (2,88 mmol) n-BuLi (1,6 M, in n-Hexan) langsam zugegeben und für 30 min gerührt. Anschließend wird eine Mischung aus 790 mg (2,28 mmol) (+)-**38** in 10

ml THF bei 0° C zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Tage bei 80° C gerührt. Danach wird gesättigte NaCl-Lsg. zugefügt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash Chromatographie (H/EE 15:1) erhält man 846 mg (+)-**39** als farblose Kristalle (Ausbeute 75 %).

IR (cm⁻¹) : 3020, 2930, 1495, 1227, 1205, 1024.

MS (m/z (%)) : 494 (72, M⁺), 403 (6), 213 (8), 137 (7), 123 (8), 91 (100).

HRMS : Berechnet zu 494,3184; gefunden 494,3184.

NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	38,9	1,01 1,73	14	21,7	0,80 s
2	19,4	1,41 1,55	15	14,5	0,76 s
3	42,1	1,10 1,32	1'	132,5	-
4	33,6	-	2'	152,7	-
5	55,6	1,10	3'	112,5	6,78 d (8,7)
6	24,4	1,30 1,73	4'	111,2	6,68 dd (8,7/2,8)
7	38,3	1,95 2,32	5'	151,1	-
8	148,4	-	6'	117,6	6,81 d (2,8)
9	55,7	2,23	C2'OCH ₂	70,9	4,97
10	39,9	-	C5'OCH ₂	70,5	5,01
11	24,0	2,73 2,81	C2'-Bz1	137,5	-
12	107,6	4,63 4,72	C5'-Bz1	137,4	-
13	33,7	0,86 s	Benzyl	128,5 128,4 127,8 127,7 127,6 127,5	7,30-7,44

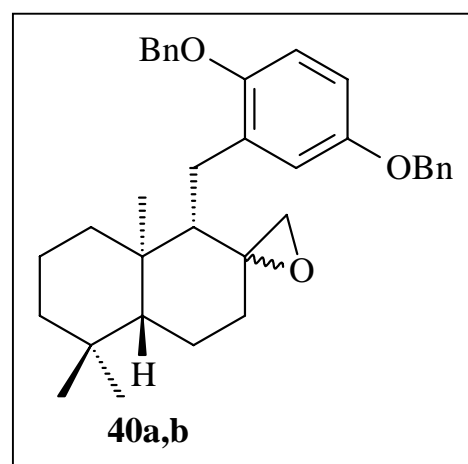
6.8.10 (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**) via (+)-**36**

1,5 g (4,76 mmol) Zonarol ((+)-**36**) werden in 130 ml Aceton gelöst und mit 6,0 g (43,6 mmol) K_2CO_3 , 7,24 g (43,6 mmol) KI und 1,46 ml (12,3 mmol) Benzylbromid versetzt und 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lsm. wird das Reaktionsgemisch an 3,0 g Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch (P/E 25:1) gereinigt.

Man erhält 1,89 g (+)-**39** als farblose Kristalle (Ausbeute 80 %).

6.8.11 (8*R,S*)-8,12-Epoxyzonaroldibenzylether (**40a,b**)

Summenformel : $C_{35}H_{47}O_3$
Molmasse : 515,48
 R_f -Wert : 0,76 (H/EE: 3:1)



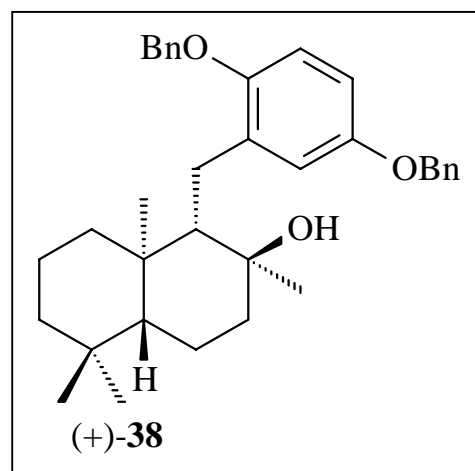
175 mg (0,38 mmol) (+)-**39** werden in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und unter Rühren mit 460 mg (2,65 mmol) MCPBA (70-78%) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird der Ansatz zweimal mit gesättigter Na_2CO_3 -Lsg. und einmal mit gesättigter $NaCl$ -Lsg. gewaschen und die Waschfraktionen mit CH_2Cl_2 nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Das Rohprodukt wird an 4,3 g RP-Säulenmaterial adsorbiert, mit 100 ml $H_2O/MeOH$ (1:1) gewaschen und anschließend das Epoxid mit 150 ml MeCN eluiert. Nach Entfernen des Lsm. erhält man 153 mg **40a,b** als gelbliches Öl (Ausbeute 85 %).

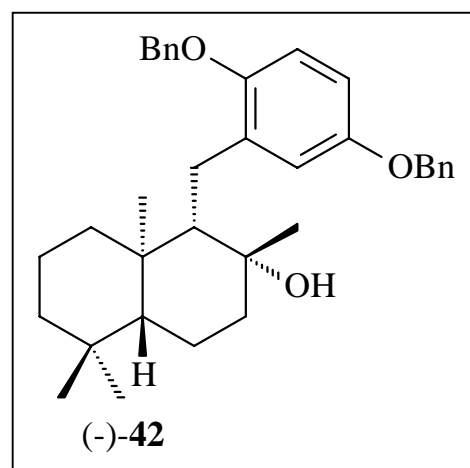
Bei dem Produkt handelt es sich aufgrund des neu erzeugten Stereozentrums an C-8 des Drimangerüsts um ein Diastereomergemisch. Daher wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

6.8.12 (+)-Yahazunoldibenzylether ((+)-**41**) und (-)-8-Epiyahazunoldibenzylether ((-)-**42**)

Summenformel : $C_{35}H_{47}O_3$
 Molmasse : 512,73
 R_f -Wert : 0,40 (H/EE 3:1)
 $[\alpha]_D$: +4,9 ($c=1,00$; $CHCl_3$; $23^\circ C$)



Summenformel : $C_{35}H_{47}O_3$
 Molmasse : 512,73
 R_f -Wert : 0,52 (H/EE 3:1)
 $[\alpha]_D$: -10,4 ($c=1,00$; $CHCl_3$; $23^\circ C$)



400 mg (0,78 mmol) **40a,b** werden in 60 ml abs. Diethylether gelöst, mit 190 mg (5 mmol) $LiAlH_4$ versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die Lösung in 150 ml einer 1%igen HCl/Eis-Mischung gegossen und anschließend dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lsg. neutralisiert, mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach MPLC (Säule A; H/TBME 3:1) erhält man 240 mg (+)-**41** (Ausbeute 60 %) und 47 mg (-)-**42** (Ausbeute 12 %) als farblose Öle.

(+)-41:**IR (cm⁻¹)** : 3490, 3019, 2925, 1498, 1460, 1216, 1026.**MS (m/z (%))** : 512 (100, M⁺), 404 (12), 313 (14), 191 (9), 91 (80).**HRMS** : Berechnet zu 512,3290; gefunden 512,3290.**NMR-Daten (500 MHz):**

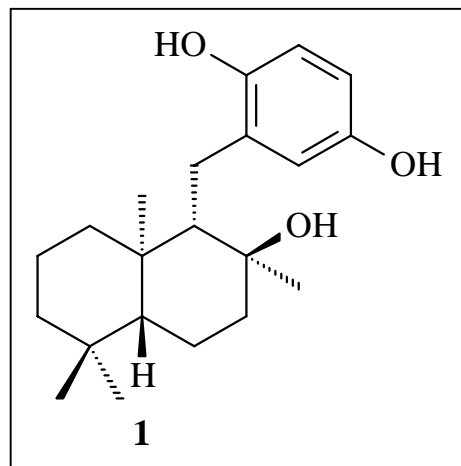
Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	40,1	0,74 1,69	14	21,5	0,76 s
2	18,6	1,30 1,49	15	15,4	0,81 s
3	41,8	1,04 1,30	1'	134,5	-
4	33,3	-	2'	151,2	-
5	56,1	0,80	3'	113,0	6,80 d (8,8)
6	20,2	1,25 1,60	4'	111,8	6,70 dd (8,8/2,8)
7	43,4	1,31 1,75	5'	153,7	-
8	73,8	-	6'	118,2	6,86 d (2,8)
9	62,4	1,61	C2'OCH ₂	71,3	5,00
10	39,2	-	C5'OCH ₂	70,5	5,00
11	24,9	2,57 dd (14,6/4,0) 2,78 dd (14,6/5,8)	C2'-Bz1	136,8	-
12	24,2	1,15 s	C5'-Bz1	137,3	-
13	33,5	0,84 s	Benzyl	128,6 128,5 128,2 128,1 127,9 127,5	7,23-7,42

(-)-42:**IR (cm⁻¹)** : 3490, 3019, 2925, 1498, 1460, 1216, 1026.**MS (m/z (%))** : 512 (100, M⁺), 404 (12), 313 (14), 191 (9), 91 (80).**HRMS** : Berechnet zu 512,3290; gefunden 512,3290.**NMR-Daten (500 MHz):**

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	39,7	0,84 1,71	14	21,8	0,83 s
2	18,4	1,30 1,49	15	15,3	1,01
3	41,9	1,11 1,39	1'	134,9	-
4	33,4	-	2'	150,5	-
5	56,0	0,84	3'	113,2	6,78 d (8,8)
6	18,4	1,30 1,49	4'	111,2	6,70 dd (8,8/2,5)
7	42,6	1,41 1,73	5'	152,9	-
8	73,3	-	6'	117,2	6,84 d (2,5)
9	58,8	1,42	C2'OCH ₂	71,1	4,97
10	39,0	-	C5'OCH ₂	70,6	5,01
11	23,2	2,56 d (16,2) 2,93 dd (16,2/2,9)	C2'-Bz1	137,4	-
12	31,3	0,89 s	C5'-Bz1	137,5	-
13	33,6	0,87 s	Benzyl	128,6 128,5 127,9 127,8 127,6 127,4	7,24-7,42

6.8.13 Yahazunol (**1**)

Summenformel	: C ₂₁ H ₃₂ O ₃
Molmasse	: 332,48
Schmelzpunkt	: 126-128° C
R _f -Wert	: 0,28 (H/EE 2:1)
[α] _D	: -27,83° (c=1,00; Aceton; 23° C)
	: -11,4° (c=0,1; CHCl ₃ ; 24° C)
	(Lit.: -12,2° [21])



130 mg (0,26 mmol) (+)-**41** werden in 20 ml abs. Ethanol gelöst und eine Spatelspitze Pd/C (5%) hinzugefügt. Unter leichtem H₂-Strom wird die Suspension auf 40° C erwärmt und 30 min gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird der Ansatz über RP-Material filtriert, das Produkt mit Ethanol eluiert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Reinigung erfolgt mittels MPLC (Säule D; MeCN/H₂O 3:1). Man erhält 53 mg Yahazunol (**1**) als farblose Kristalle (Ausbeute 61 %).

IR (cm⁻¹) : 3560, 3022, 2923, 1710, 1500, 1364, 1216.

MS (m/z (%)) : 332 (2, M⁺), 314 (79), 191 (100), 178 (16), 161 (50), 123 (83), 95 (39), 69 (17).

HRMS : Berechnet zu 332,2351; gefunden 332,2351.

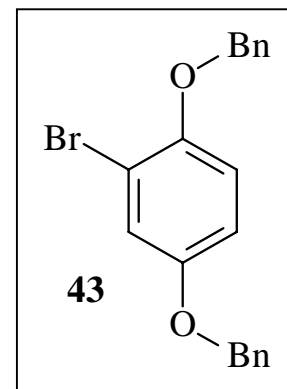
NMR-Daten (500 MHz; Aceton-D₆):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J/Hz)
1	41,4	0,72 dd (17,9/4,4) 1,84	12	24,6	1,30 s
2	19,1	1,34 1,62	13	33,9	0,86 s
3	42,6	1,11 1,33	14	21,9	0,83 s
4	33,8	-	15	15,9	0,97 s
5	57,0	0,94	1'	131,2	-
6	21,2	1,34 1,66	2'	149,7	-
7	44,6	1,57 1,92 dd (16,9/4,0)	3'	117,4	6,53 d (8,5)
8	75,1	-	4'	114,3	6,49 dd (8,5/2,7)
9	62,4	1,57	5'	150,4	-
10	40,6	-	6'	118,9	6,64 d (2,7)
11	28,0	2,40 dd (20,7/8,5) 2,85 dd (20,7/2,7)			

6.9 Darstellung der Aromaten

6.9.1 2-Brom-p-hydrochinondibenzylether (**43**)

Summenformel	: $C_{20}H_{17}O_2$
Molmasse	: 369,26
Schmelzp.	: 52-53° C
R _f -Wert	: 0,68 (H/EE 6:1)



2,07 g (10,95 mmol) Brom-p-hydrochinon (94 %ig), 4,15 g (30 mmol) K_2CO_3 , 4,98 g (30 mmol) KI und 3,6 ml (30,3 mmol) Benzylbromid werden in 200 ml Aceton 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lsm. wird das Reaktionsgemisch an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch (H/EE 15:1) gereinigt.

Man erhält 3,36 g **43** als gelb-braune Kristalle (Ausbeute 83 %).

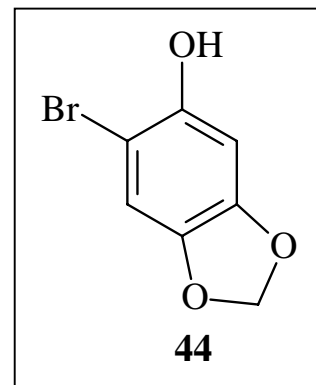
MS (m/z %) : 370 (11, M^{+*}), 368 (11, M^{+*}), 120 (10), 91 (100).

HRMS : Berechnet zu 368,0412; gefunden 368,0412.

1H -NMR : 7,48-7,32 (m, 10H, Bz), 7,21 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H3), 7,14 (dd, 1H, $J = 8,7; 2,1$ Hz, H5), 6,88 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H6), 5,07 (s, 2H, OCH_2), 5,05 (s, 2H, OCH_2).

6.9.2 6-Bromsesamol (**44**)

Summenformel : $C_7H_5O_3Br$
Molmasse : 217,02
 R_f -Wert : 0,57 (H/EE 4:1)



1,38 g (10,0 mmol) Sesamol werden in 60 ml THF gelöst und auf 0° C gebracht. Anschließend wird 0,51 ml (10,0 mmol) Brom zugegeben und der Ansatz wird 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz mit gesättigter Na_2CO_3 -Lsg. versetzt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Man erhält 2,13 g **44** als braunes Öl (Ausbeute 98 %).

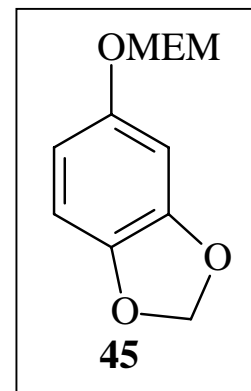
MS (m/z %) : 218 (12, $M^{+•}$), 216 (12, $M^{+•}$), 91 (100).

HRMS : Berechnet zu 215,9422; gefunden 215,9422.

1H -NMR : 6,90 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,89 (s, 2H, OCH_2O).

6.9.3 Sesamol-MEM-ether (**45**)

Summenformel : $C_{11}H_{14}O_5$
Molmasse : 226,23
 R_f -Wert : 0,66 (H/EE 4:1)



1,38 g (10,0 mmol) Sesamol werden in 60 ml THF gelöst, auf 0° C gebracht, vorsichtig mit 480 mg (13,0 mmol) NaH (65 % in Mineralöl) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend werden 1,50 ml (13,3 mmol) MEM-Chlorid zugegeben und der Ansatz wird 15 min bei dieser Temperatur und weitere 45 min bei RT gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz vorsichtig mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. versetzt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Man erhält 1,63 g **45** als farbloses Öl (Ausbeute 72 %).

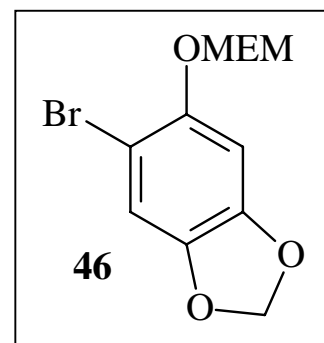
MS (m/z %) : 226 (17, M^{+*}), 138 (32), 137 (25), 121 (11), 107 (8), 89 (25), 59 (100).

HRMS : Berechnet zu 226,0841; gefunden 226,0841.

1H -NMR : 6,87 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H5), 6,72 (dd, 1H, $J = 8,5/2,3$ Hz, H6), 6,57 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H2), 5,88 (s, 2H, $ArOCH_2OAr$), 5,17 (s, 2H, OCH_2O), 3,85 (m, 2H, OCH_2CH_2), 3,54 (m, 2H, OCH_2CH_2), 3,32 (s, 3H, CH_3O).

6.9.4 6-Bromsesamol-MEM-ether (**46**) aus **44**

Summenformel : $C_{11}H_{13}O_5Br$
Molmasse : 305,13
 R_f -Wert : 0,68 (H/EE 4:1)



1,53 g (5,0 mmol) 6-Bromsesamol werden in 60 ml THF gelöst und auf 0° C gebracht, vorsichtig mit 370 mg (10,0 mmol) NaH (65 % in Mineralöl) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend werden 1,2 ml (10,2 mmol) MEM-Chlorid zugegeben und der Ansatz wird 15 min bei dieser Temperatur und weitere 45 min bei RT gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz vorsichtig mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. versetzt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 6:1) erhält man 1,15 g **46** als leicht braunes Öl (Ausbeute 75 %).

MS (m/z %) : 306 (8, M^{+*}), 304 (8, M^{+*}), 218 (13), 216 (13), 150 (13), 89 (86), 59 (100).

HRMS : Berechnet zu 303,9946; gefunden 303,9946.

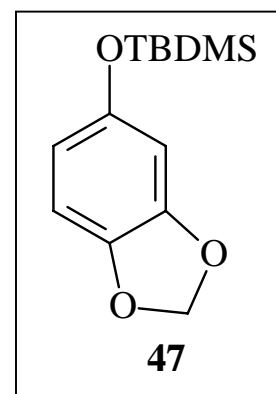
1H -NMR : 6,91 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,88 (s, 2H, $ArOCH_2OAr$), 5,16 (s, 2H, OCH_2O), 3,87 (m, 2H, OCH_2CH_2), 3,55 (m, 2H, OCH_2CH_2), 3,33 (s, 3H, CH_3O).

6.9.5 6-Bromsesamol-MEM-ether (**46**) aus **45**

1,13 g (5,0 mmol) Sesamol-MEM-ether werden in 60 ml THF gelöst und auf 0° C gebracht. Anschließend werden 0,25 ml (5,0 mmol) Brom zugegeben und der Ansatz wird 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz mit gesättigter Na₂CO₃-Lsg. versetzt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie (H/EE 6:1) erhält man 1,45 g **46** als leicht braunes Öl (Ausbeute 95 %).

6.9.6 Sesamol-TBDMS-ether (**47**)

Summenformel : C₁₃H₂₀O₃Si
Molmasse : 252,39
R_f-Wert : 0,86 (H/EE 9:1)



Zu 2,00 g (14,5 mmol) Sesamol in 50 ml THF werden bei 0° C 700 mg (16 mmol) NaH (65 % in Mineralöl) zugegeben. Nach 15 min Rühren werden 2,41 g (16 mmol) TBDMS-Chlorid zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz vorsichtig mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. versetzt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Man erhält 3,58 g **47** als farbloses Öl (Ausbeute 98 %).

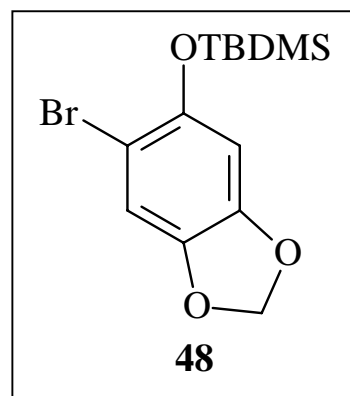
MS (m/z %) : 252 (32, M⁺), 195 (100), 165 (16), 137 (23), 121 (11), 107 (8),
73 (20).

HRMS : Berechnet zu 252,1182; gefunden 252,1182.

$^1\text{H-NMR}$: 6,63 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H5), 6,38 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H2), 6,25 (dd, 1H, $J = 8,5/2,3$ Hz, H6), 5,88 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 0,96 (s, 9H, CH_3).

6.9.7 6-Bromsesamol-TBDMS-ether (**48**)

Summenformel : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{BrSi}$
 Molmasse : 331,28
 R_f -Wert : 0,83 (H/EE 9:1)



3,58 g (14,2 mmol) **47** werden in 50 ml THF gelöst, bei 0°C mit 0,73 ml (14,2 mmol) Brom versetzt und 5 min gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz mit gesättigter Na_2CO_3 -Lsg. versetzt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl -Lsg. gewaschen, über Kieselgel/ Na_2SO_4 filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie (H/EE 19/1) erhält man 4,46 g **48** als farbloses Öl, welches nach einigen Stunden zu einem farblosen, wachsartigen Feststoff erstarrt (Ausbeute 95 %).

MS (m/z %) : 332 (24, $\text{M}^{+\bullet}$), 330 (23), 275 (96), 273 (100), 245 (29), 243 (29), 194 (22), 163 (58), 109 (9), 73(15).

HRMS : Berechnet zu 330,0287; gefunden 330,0287.

$^1\text{H-NMR}$: 6,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,91 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 1,05 (s, 9H, CH_3).

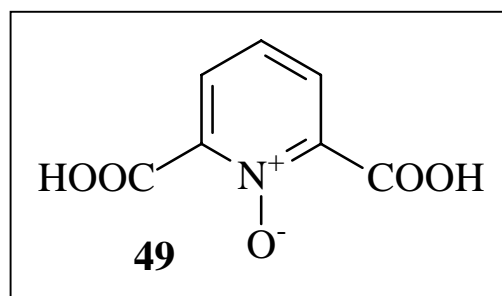
6.9.8 6-Bromsesamol-TBDMS-ether (**48**) aus **44**

Zu 1,53 g (5,0 mmol) 6-Bromsesamol in 50 ml THF werden bei 0° C 350 mg (8 mmol) NaH (65 % in Mineralöl) zugegeben. Nach 15 min Rühren werden 1,2 g (8 mmol) TBDMS-Chlorid zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz vorsichtig mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. versetzt und mit TBME dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, über Kieselgel/Na₂SO₄ filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt.

Nach Flash-Chromatographie (H/EE 19:1) erhält man 1,56 g **48** als farbloses Öl, welches nach einigen Stunden zu einem farblosen, wachsartigen Feststoff erstarrt (Ausbeute 94 %).

6.9.9 Pyridin-2,6-dicarbonsäure-N-oxid (**49**)

Summenformel	: C ₇ H ₅ NO
Molmasse	: 183,11
Schmelzp.	: 159-160° C
R _f -Wert	: 0,53 (H/EE 2:1)



Zu 28,7 g (171,86 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure werden 1,72 g (5,67 mmol) Na₂WO₄·2H₂O und 50 ml H₂O₂ (30 %) gegeben und der Ansatz für 50 min bei 90-100° C gerührt. Anschließend werden weitere 210 ml H₂O₂ (30 %) über einen Zeitraum von 2-3 h zugetropft, der Ansatz weitere 3 h unter RF gerührt und über Nacht bei RT stehengelassen. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit CHCl₃ extrahiert und das Lsm. anschließend im Vakuum entfernt.

Durch Umkristallisieren aus Wasser werden 22,0 g sauberes **49** erhalten (Ausbeute 70 %).

MS (m/z (%)) : 183 (4, M⁺), 139 (100), 122 (70), 94 (7), 78 (11), 51 (15).

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese der beiden 12-Nordrimane (+)-11-Hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-on ((+)-**9**) und (+)-(8*S*)-12-Nordriman-8,11-diacetat ((+)-**12**), dem Sesquiterpenaren Yahazunol (**1**) sowie Untersuchungen zur Synthese von Siphonodictyal C (**2**) (siehe Abb. 7.1 und 7.4).

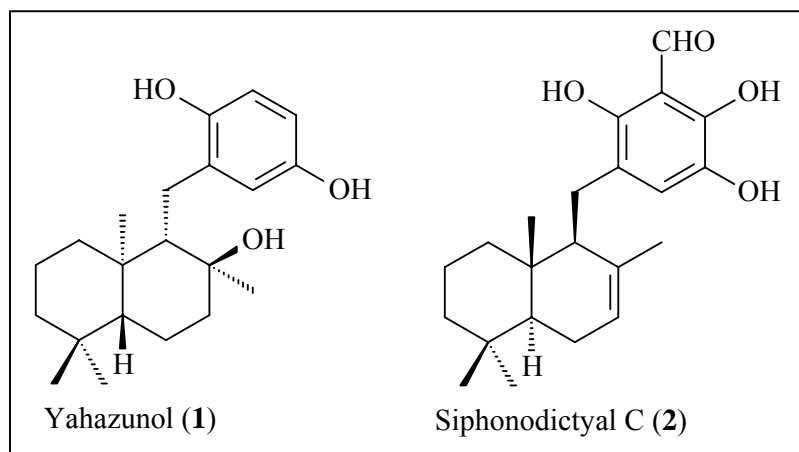


Abb. 7.1: Strukturen von Yahazunol (**1**) und Siphonodictyal C (**2**)

Die zentrale Ausgangsverbindung für die Synthese der marinen Naturstoffe **1**, **2**, (+)-**9** und (+)-**12** ist (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-**3**), der über eine dreistufige Synthese ausgehend von β-Ionon erhalten werden kann (siehe Abb 7.2).

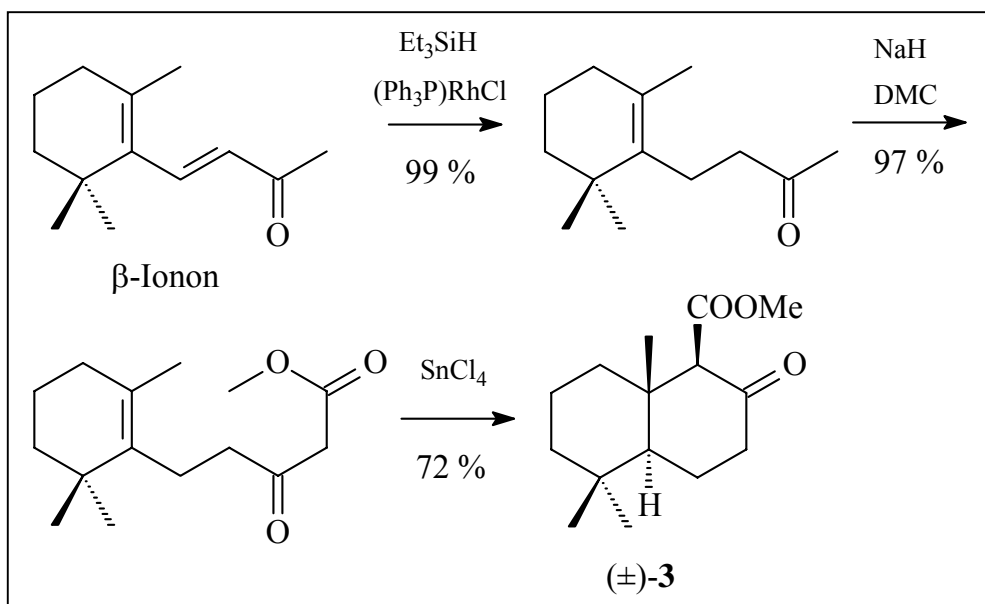


Abb. 7.2: Synthese von (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)-**3**) ausgehend von β-Ionon

Mit Hilfe von (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol bzw. (2*S*,3*S*)-1,4-Di-*O*-benzylthreitol ist man in der Lage, die Enantiomeren des (\pm)- β -Ketoesters (\pm)-**3** in Diastereomere zu überführen und diese nach Reduktion bzw. Debenzylierung chromatographisch zu trennen. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((-)-**6** bzw. (+)-**6**) und (-)-**3** bzw. (+)-**3** (siehe Abb. 7.3).

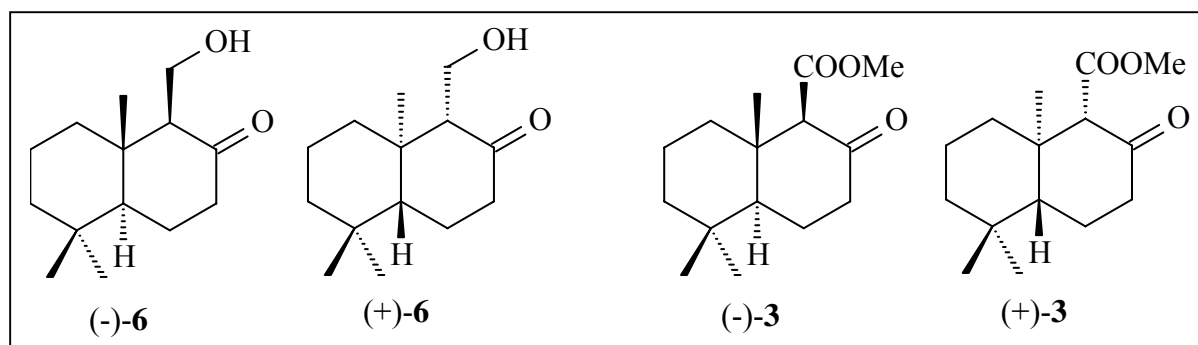


Abb. 7.3: Die Endprodukte der Racematspaltungen

Ausgehend von (+)-**6** und (-)-**3** konnten die beiden 12-Nordrimane (+)-**9** und (+)-**12** erstmals enantiomerenrein synthetisiert werden (siehe Abb. 7.4).

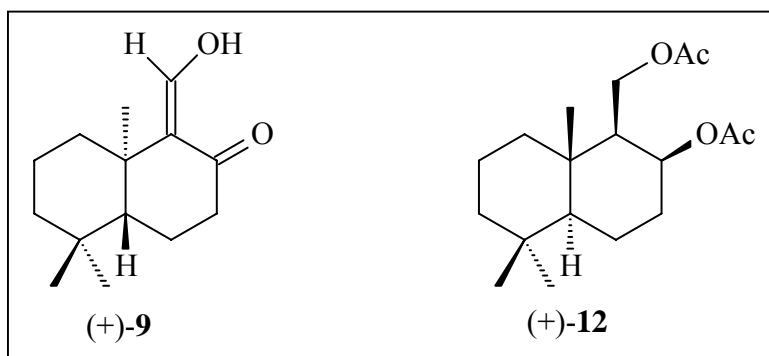


Abb. 7.4: Die beiden synthetisierten 12-Nordrimane

Siphonodictyal C (**2**) enthält eine Doppelbindung in Pos. 7,8 des Drimanteils. Diese kann durch Umlagerung der 8,12-Doppelbindung auf zwei Wegen erhalten werden. Zunächst wird die 8-Ketofunktion in (\pm)-**3** durch eine Wittig-Reaktion in die *exo*-cyclische Doppelbindung überführt. Der so erhaltene Albicansäuremethylester ((\pm)-**18**) wird durch Behandlung mit H₂ und Pd/C in Drimensäuremethylester ((\pm)-**19**) umgewandelt. Reduktion mit DIBAL-H liefert Drimenol ((\pm)-**21**) (siehe Abb. 7.5).

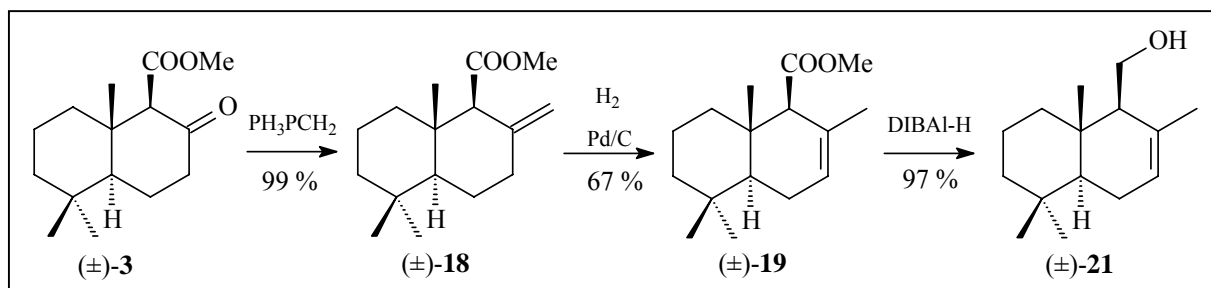


Abb. 7.5: Darstellung von (±)-Drimenol ((±)-21) ausgehend von (±)-3

Bei der zweiten Methode wird (±)-18 mit Hilfe von DIBAL-H zu (±)-Albicanol ((±)-20) reduziert, das in Gegenwart der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ durch eine 1,3-Hydridverschiebung (±)-Drimenol ((±)-21) ergibt (siehe Abb. 7.6).

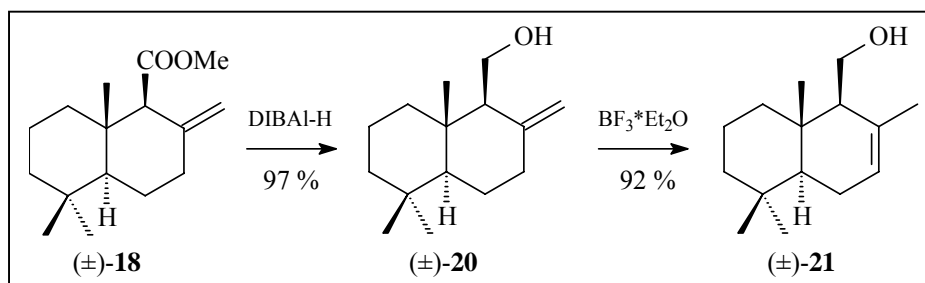


Abb. 7.6: Darstellung von (±)-Drimenol ((±)-21) ausgehend von (±)-18

Durch Oxidation mit PCC erhält man schließlich (±)-Drimenal ((±)-24) (siehe Abb. 7.7.).

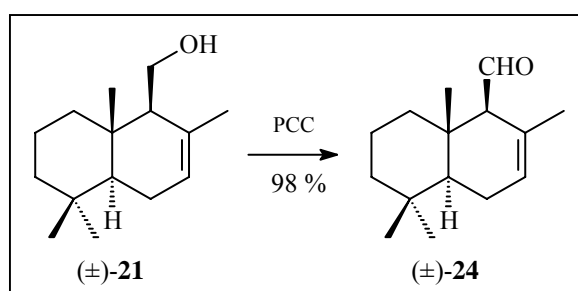
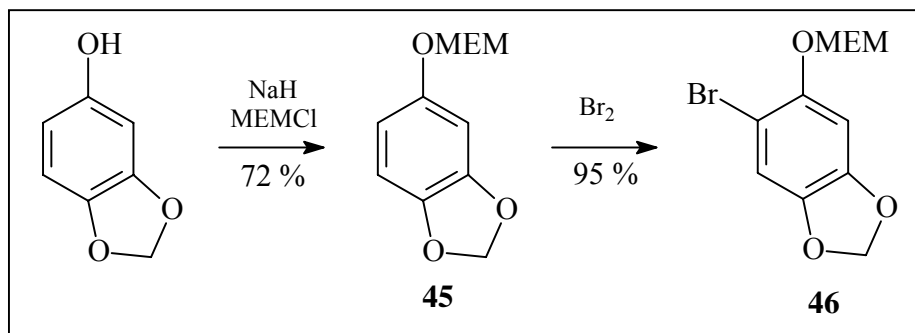


Abb. 7.7: Synthese von (±)-Drimenal ((±)-24)

Der zweite Baustein von Siphonodictyal C (2) lässt sich ausgehend von Sesamol synthetisieren. Die freie OH-Gruppe von Sesamol wird mit MEM geschützt und Bromierung liefert schließlich 6-Bromsesamol-MEM-ether (46) (siehe Abb. 7.8).

Abb. 7.8: Synthese von 6-Bromsesamol-MEM-ether (**46**)

Durch einen Br-Li-Austausch mit *n*-BuLi bei -100°C erhält man den lithiierten Aromaten, der mit (\pm)-Drimal (**24**) zu den diastereomeren Benzylalkoholen **25a,b** umgesetzt wird (siehe Abb. 7.9). Durch Behandlung mit PTS bei 40°C kommt es zur benzyliischen Dehydratisierung und das Alkylidencyclohexadienon (\pm)-**26** wird gebildet. Dieses lässt sich durch Reduktion mit NaBH_4 zum entsprechenden Phenol (\pm)-**27** reduzieren, welches anschließend mit DMS methyliert wird. Der nächste Schritt war die Umsetzung mit *n*-BuLi/DMF, um die Formylgruppe in Pos. 3' einzuführen.

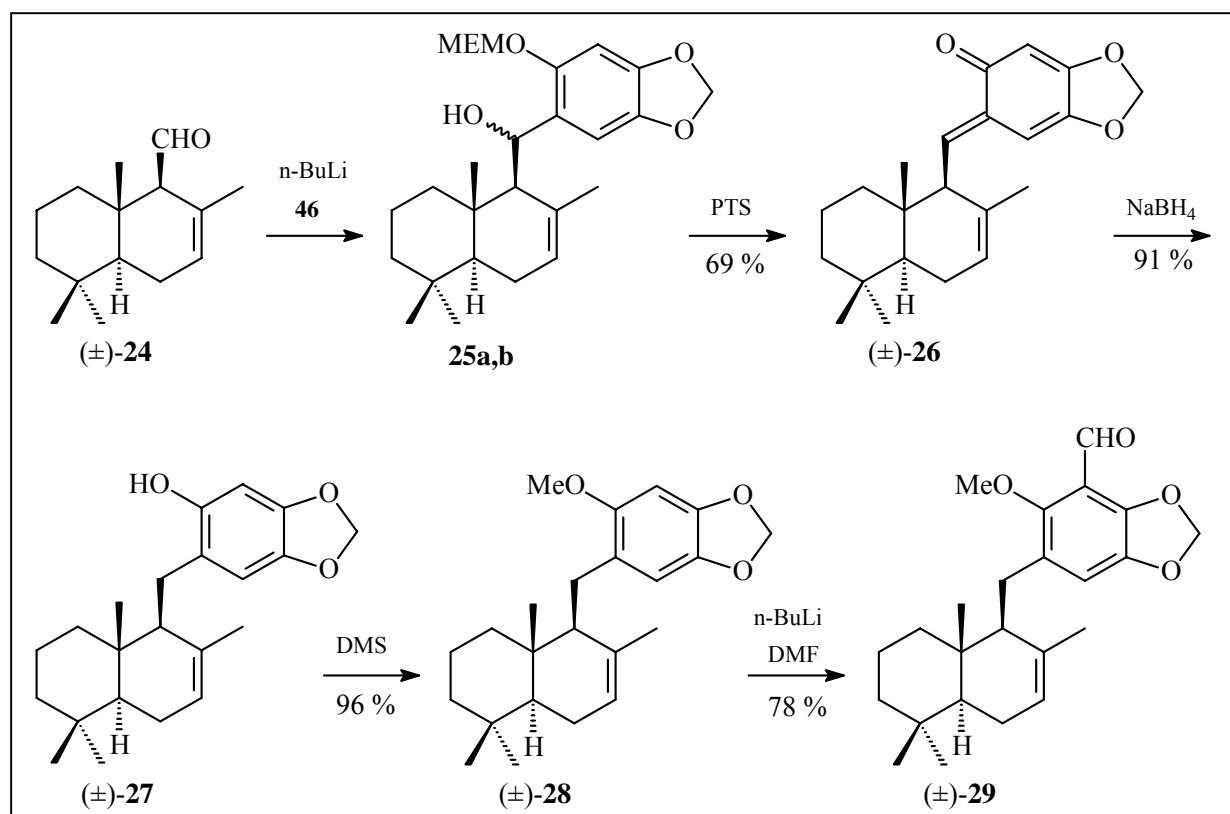


Abb. 7.9: Synthese von geschütztem Siphonodictyal C

Als letztes blieb noch die Abspaltung der Schutzgruppen, die nicht zum Erfolg führte. Auch die Verwendung anderer Schutzgruppen verlief ergebnislos, da hierbei große Probleme bei der Kupplung, der Formylierung und der Schutzgruppenentfernung auftraten. Deshalb wurde die Synthese von Siphonodictyal C (**2**) auf dieser Stufe beendet.

Ausgehend von (+)-11-Hydroxy-12-nordriman-8-on ((+)-**6**) konnte (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**) hergestellt werden (siehe Abb. 7.10).

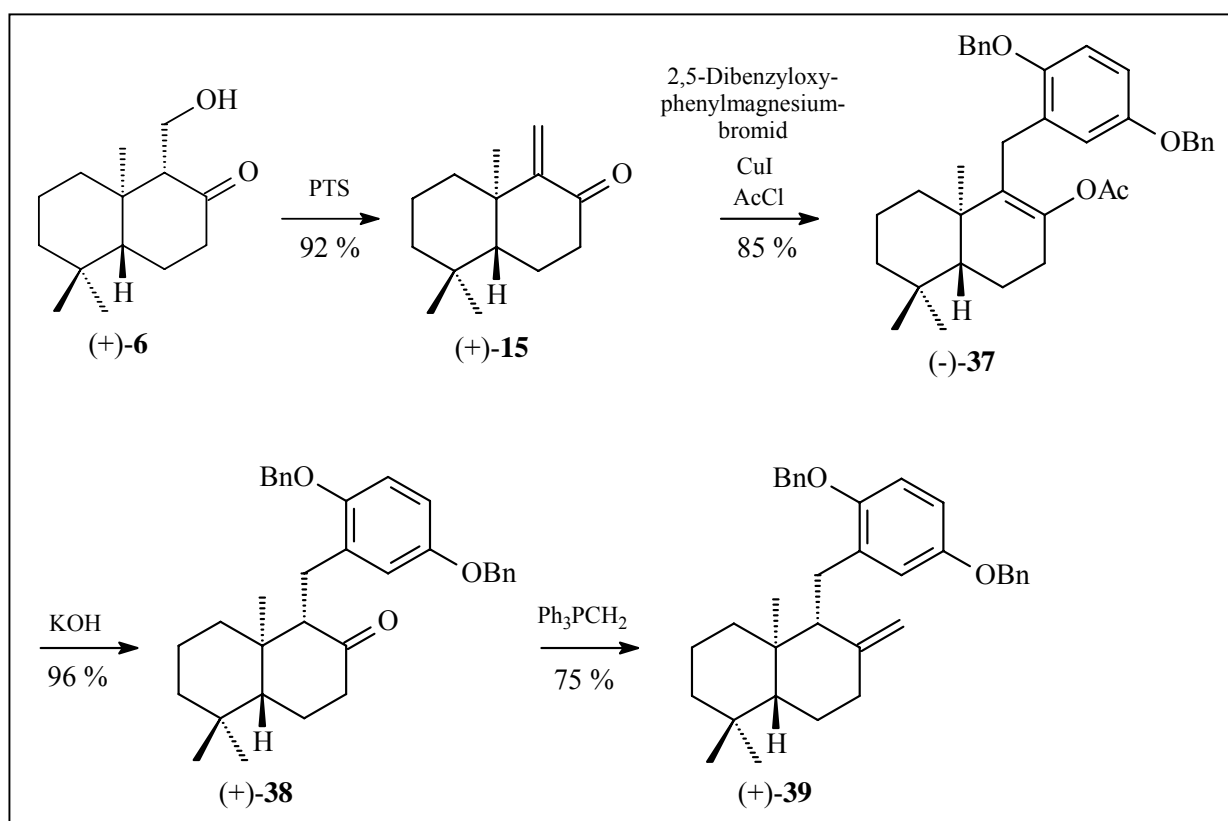


Abb. 7.10: Synthese von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**)

Behandelt man (+)-**6** mit PTS bei 50° C, so erhält man das α,β -ungesättigte Keton (+)-**15**. Dieses ist nun in der Lage mit einem Cuprat in einer 1,4-Michael-Addition zu reagieren. Das benötigte Cuprat erhält man aus dem Grignardreagenz 2,5-Dibenzoyloxyphenylmagnesiumbromid und CuI. Das bei der Reaktion entstehende Enol lässt sich durch Zugabe von Acetylchlorid als Enolacetat (-)-**37** abfangen. Durch alkalische Verseifung erhält man das 12-Norsesquiterpenaren (+)-**38** und durch anschließende Wittig-Reaktion (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**).

Die in Yahazunol (**1**) enthaltene äquatoriale Hydroxygruppe in Pos. 8 lässt sich durch Epoxidierung der *exo*-cyclischen Doppelbindung von (+)-Zonaroldibenzylether ((+)-**39**) und anschließende reduktive Öffnung des Epoxids mit LiAlH_4 einführen (siehe Abb. 7.11).

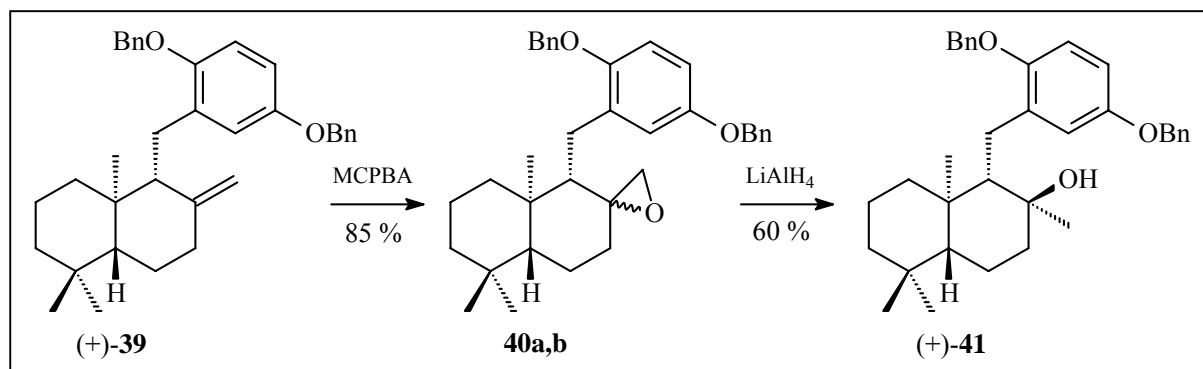


Abb. 7.11: Darstellung von (+)-Yahazunoldibenzylether ((+)-**41**)

Der letzte Schritt in der Synthese war die Abspaltung der beiden Schutzgruppen (siehe Abb. 7.12). Dies geschah hydrogenolytisch mit Palladium als Katalysator.

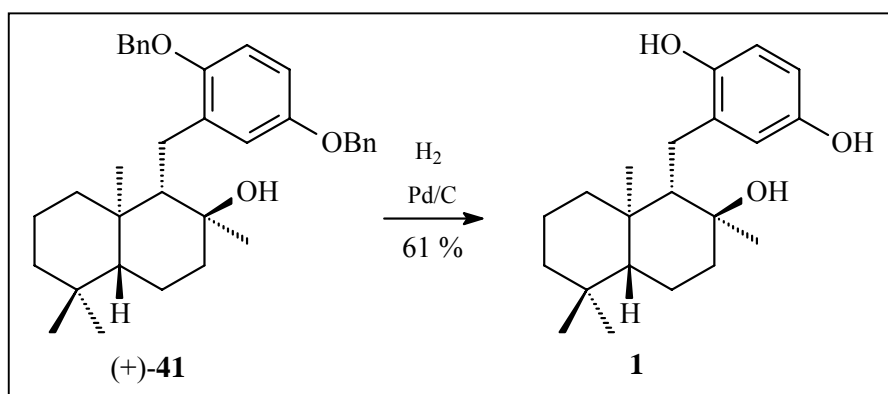


Abb. 7.12: Abspaltung der Schutzgruppen

Yahazunol (**1**) konnte mit einer Ausbeute von 61 % erhalten werden. Die spektroskopischen Daten und der Drehwert der synthetisierten Verbindung stimmten mit denen der isolierten Verbindung gut überein.

(±)-Yahazunol ((±)-**1**) wurde auf seine cytostatische/cytotoxische Wirkung untersucht. Getestet wurden die Tumorzelllinien HM02 (Magencarcinom), HepG2 (Lebercarcinom) und MCF7 (Mammacarcinom). Insgesamt besitzt (±)-Yahazunol ((±)-**1**) eine gute Wirkung gegenüber diesen Tumorzelllinien.

8. Summary

The present work deals with the synthesis of two 12-nordrimanes (+)-11-hydroxy-12-nordrim-9,11-en-8-one ((+)-**9**) and (+)-(-8*S*)-12-nordrimane-8,11-diacetate ((+)-**12**) and yahazunol (**1**) as well as investigations for the synthesis of siphonodictyal C (**2**) (see Fig. 7.1 and 7.4).

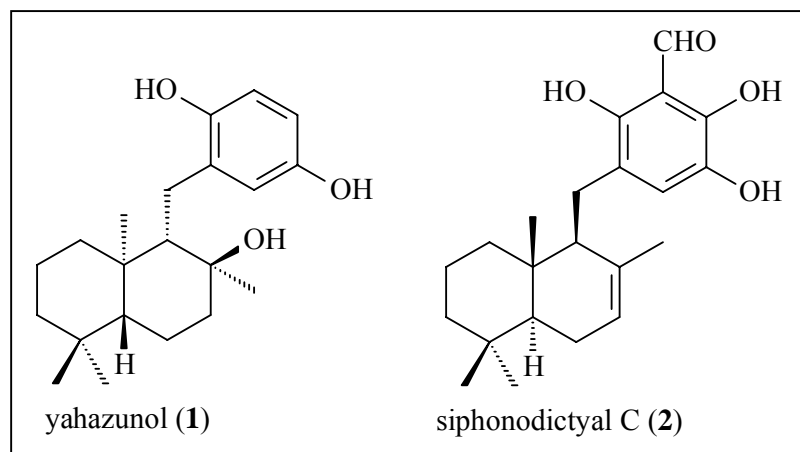


Fig. 7.1: Structures of yahazunol (**1**) and siphonodictyal C (**2**)

(\pm)-8-Oxo-12-nordrimanic-11-acid methyl ester ((\pm)-**3**) is the key synthon for the synthesis of the marine natural products **1**, **2**, (+)-**9** and (+)-**12** and can be obtained from β -ionone within three steps (see Fig. 7.2).

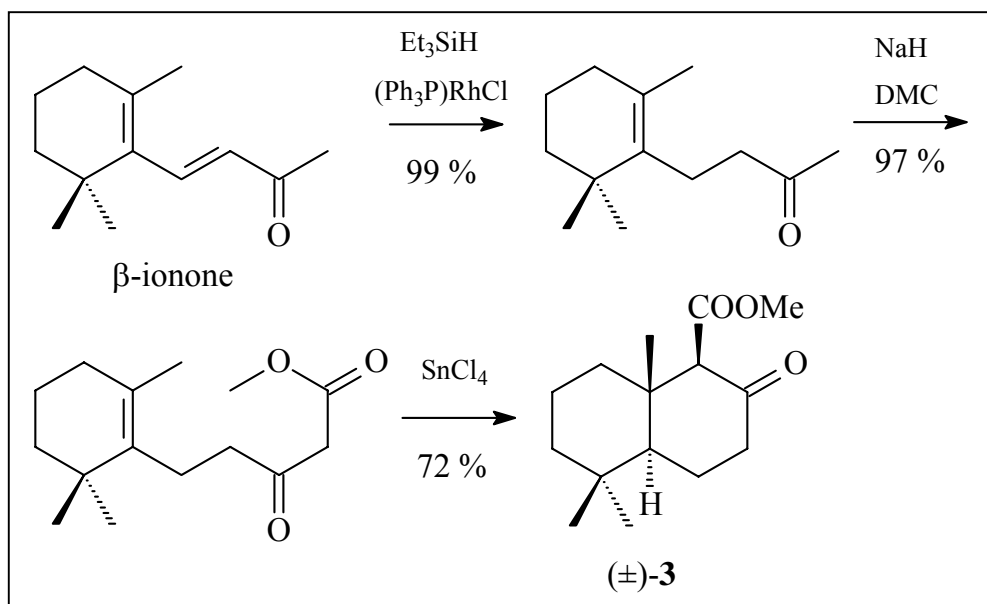


Fig. 7.2: Synthesis of (\pm)-8-oxo-12-nordrimanic-11-acid methyl ester ((\pm)-**3**) starting from β -ionone

The enantiomers of (\pm)-8-oxo-12-nordrimanic-11-acid methyl ester ((\pm)-**3**) can be transformed with the aid of (2*R*,3*R*)-2,3-butanediol and (2*S*,3*S*)-1,4-di-*O*-benzylthreitol in diastereomers. After reduction or hydrogenation the diastereomers can be separated by chromatography. After removal of the protecting groups 11-hydroxy-12-nordriman-8-one ((-)-**6** bzw. (+)-**6**) and (-)-**3** bzw. (+)-**3** could be obtained (see Fig. 7.3).

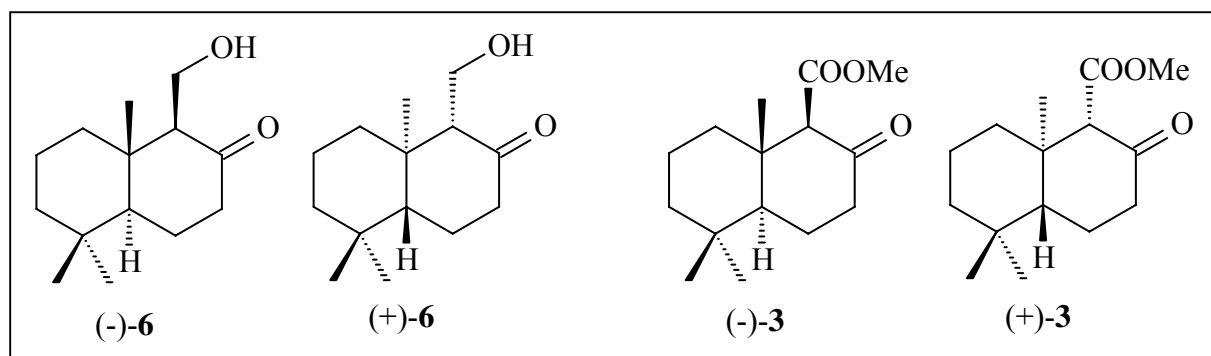


Fig. 7.3: The final products of the racemate separation

Starting from (+)-**6** and (-)-**3** both 12-nordrimanes (+)-**9** and (+)-**12** could be synthesized in enantiomerically pure form for the first time (see Fig. 7.4).

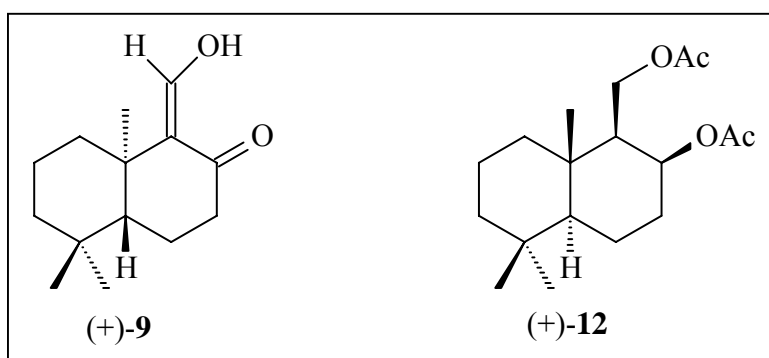


Fig. 7.4: Both synthesized 12-nordrimanes

Siphonodictyal C (**2**) possesses a double bond in pos. 7,8 of the drimane part. The 7,8 bond can be obtained by isomerization of the 8,12-double bond in two ways. First the keto function in position 8 of the β -ketoester (\pm)-**3** is transformed by Wittig-reaction to the desired exocyclic methylene group. Drimenic acid methyl ester ((\pm)-**19**) is formed by hydrogenation with H_2 (Pd/C ac catalyst) of albicanic acid methyl ester ((\pm)-**18**). Reduction of (\pm)-**19** with DIBAL-H gave (\pm)-drimenol ((\pm)-**21**) (see Fig. 7.5).

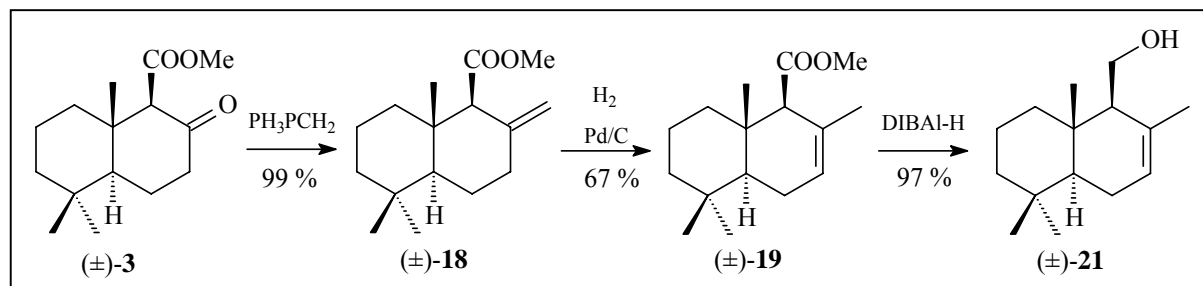


Fig. 7.5: Synthesis of (±)-drimenol ((±)-21) starting from (±)-3

The second method is the reduction of (±)-18 with DIBAL-H to (±)-albicanol ((±)-20), which is rearranged by an 1,3-hydride shift in presence of the Lewis acid $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ into (±)-drimenol ((±)-21) (see Fig. 7.6).

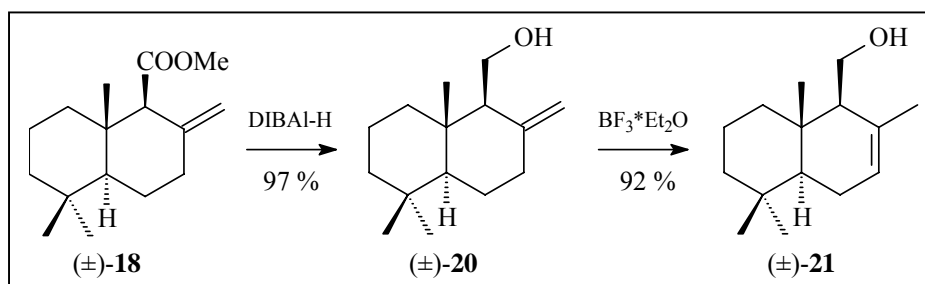


Fig. 7.6: Synthesis of (±)-drimenol ((±)-21) starting from (±)-18

Oxidation of (±)-drimenol ((±)-21) with PCC yielded (±)-drimenal ((±)-24) (see Fig. 7.7.).

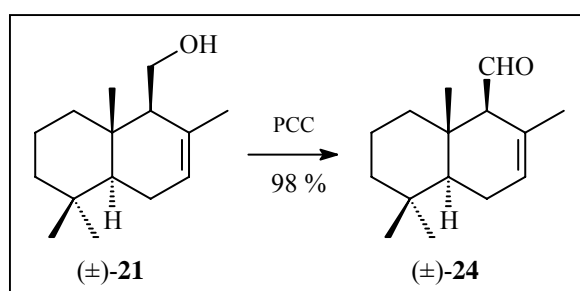
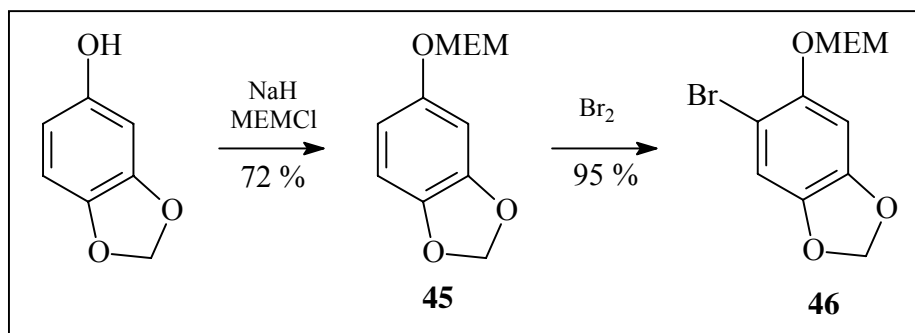


Fig. 7.7: Synthesis of (±)-drimenal ((±)-24)

The second part of siphonodictyal C (2) could be synthesized starting from sesamol. The free OH-group of sesamol is protected by MEM and bromination leads to 6-bromo-sesamol-MEM-ether (46) (see Fig. 7.8).

Fig. 7.8: Synthesis of 6-bromo-sesamol-MEM-ether (**46**)

The Br-Li-exchange with *n*-BuLi at -100°C gives the lithiated sesamol-MEM-ether, which reacts with (\pm)-drimenal ((\pm)- **24**) to the diastereomeric benzylic alcohols **25a,b** (see Fig. 7.9). Treatment with PTS at 40°C leads to benzylic dehydration and the alkylidenecyclohexadienone (\pm)-**26** is formed. The phenol (\pm)-**27** is obtained by reduction of (\pm)-**26** with NaBH_4 . Methylation with DMS gives (\pm)-**28**. The next step is the introduction of the formyl group in position 3' of (\pm)-**28** by *n*-BuLi/DMF.

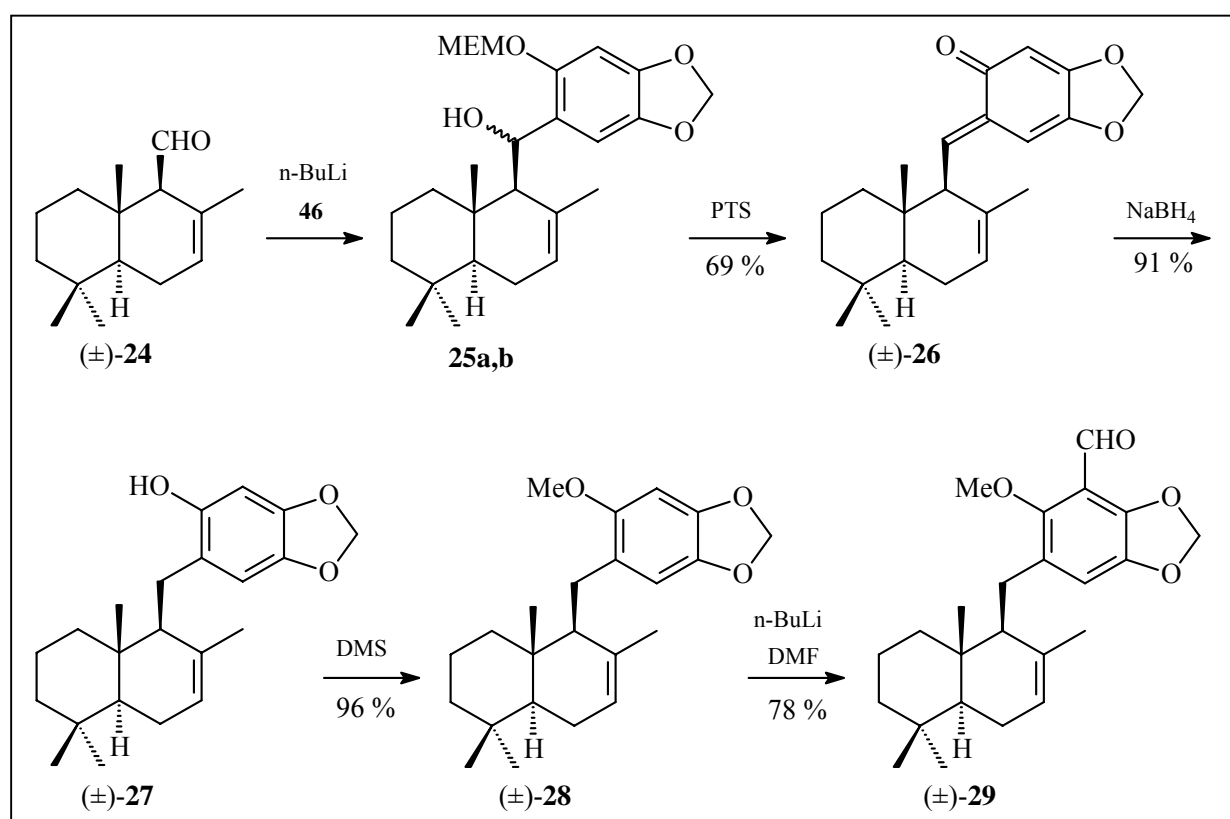


Fig. 7.9: Synthesis of protected siphonodictyal C

The deprotection of (\pm)-**29** was not successful. The use of other protecting groups was also negative because of big problems at coupling, formylation and deprotection. Due to these problems the synthesis of siphonodictyal C (**2**) was stopped at this step.

(+)-Zonarol dibenzyl ether ((+)-**39**) could be synthesized starting from (+)-11-hydroxy-12-nordriman-8-one ((+)-**6**) (see Fig. 7.10).

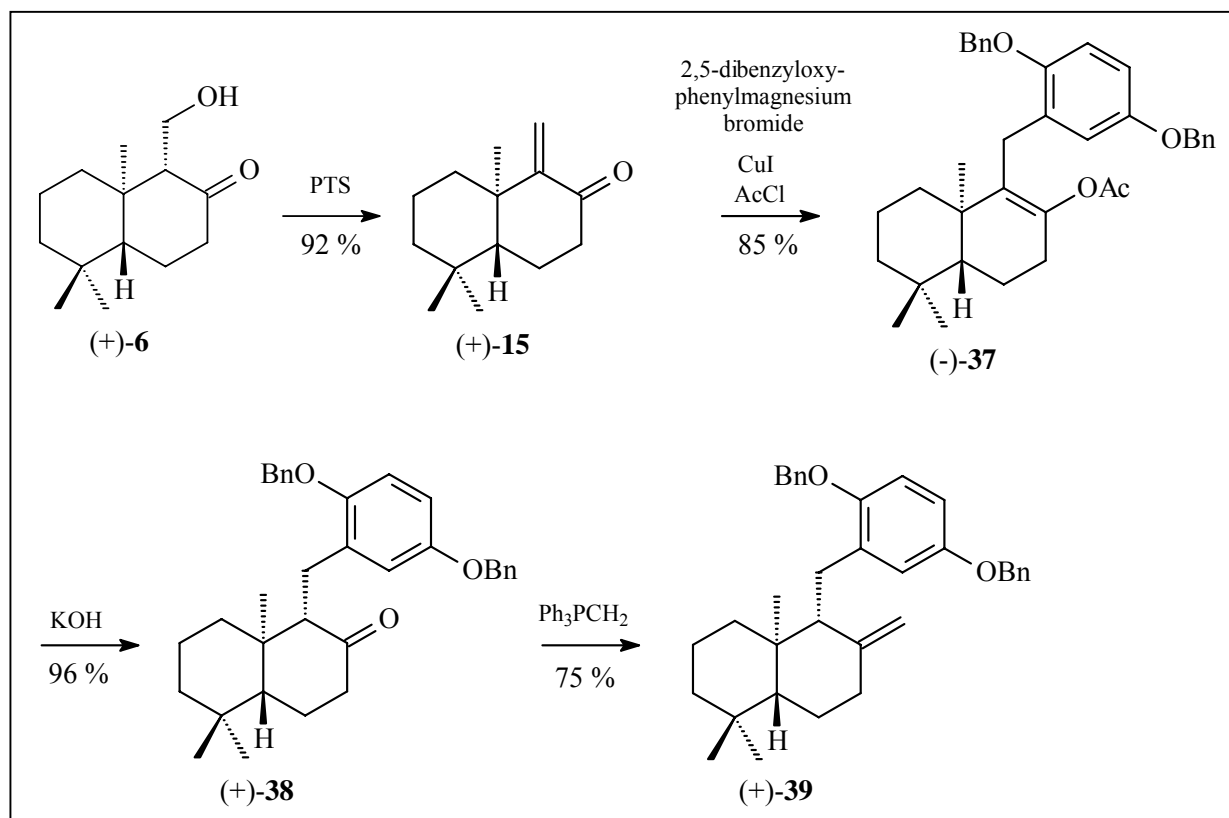


Fig. 7.10: Synthesis of (+)-zonarol dibenzyl ether ((+)-**39**)

Treatment of (+)-**6** with PTS at 50° C leads to the α,β -unsaturated ketone (+)-**15**. The cuprate catalyzed conjugated 1,4-Michael-addition of 2,5-dibenzyloxyphenylmagnesium bromide to (+)-8-oxo-12-nordrim-9,11-ene ((+)-**15**) yielded the enolate anion trapping with acetic anhydride. Treatment of the resulting enolacetate (-)-**37** with potassium hydroxide in methanol afforded the ketone (+)-**38**. Wittig reaction of (+)-**38** with Ph_3PCH_2 gave (+)-zonarol dibenzyl ether ((+)-**39**).

The equatorial OH-group of yahazunol (**1**) could be obtained by epoxidation of the *exo*-cyclic double bond of (+)-zonarol dibenzyl ether ((+)-**39**) followed by reductive opening of the epoxide with LiAlH_4 (see Fig. 7.11).

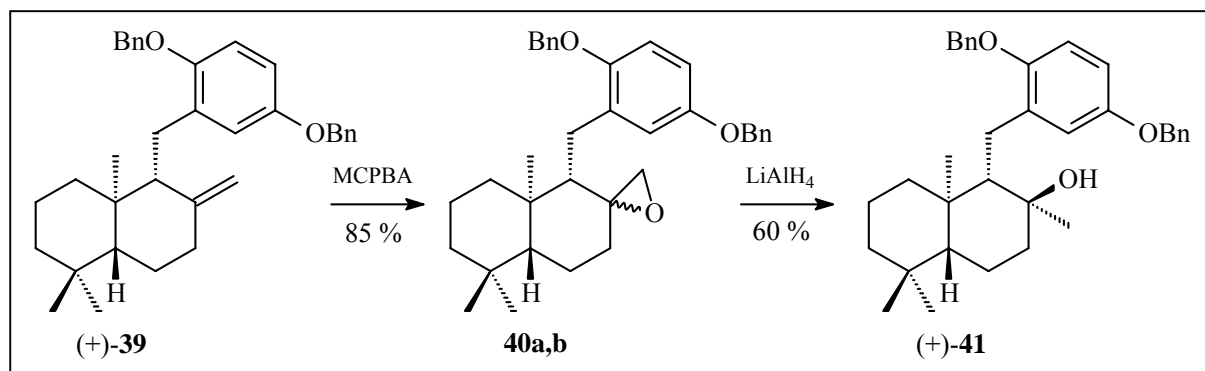


Fig. 7.11: Synthesis of (+)-yahazunol dibenzyl ether ((+)-**41**)

Compound (+)-**41** was debenzylated with H_2 and palladium as catalyst to the desired yahazunol (**1**) in 61 % yield (see Fig. 7.12).

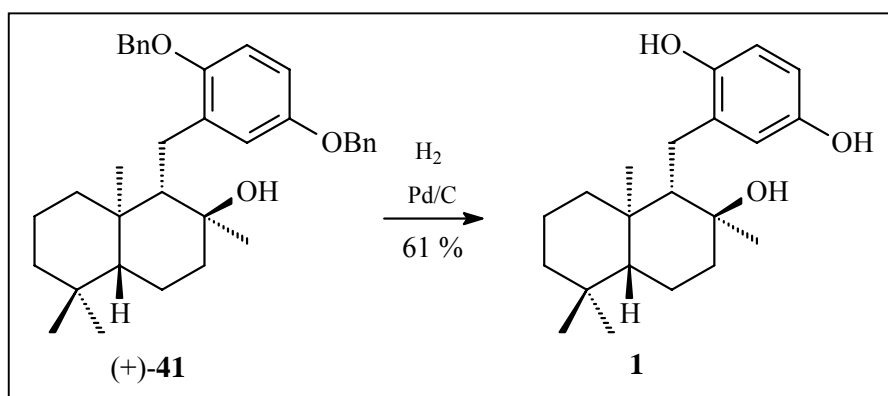


Fig. 7.12: Deprotection of (+)-**41**

A comparison of NMR data and optical rotations of synthetic **1** with natural **1** showed good agreement.

(\pm)-Yahazunol ((\pm)-**1**) was investigated for its cytostatic/cytotoxic activity. The tumour cell lines HM02 (stomic carcinoma), HepG2 (liver carcinoma) and MCF7 (mammary gland carcinoma) were tested. (\pm)-Yahazunol ((\pm)-**1**) possesses a good activity against these tumour cell lines.

9. Literaturverzeichnis

- 1 G. König, *Forschung*, **1999**, *1*, 24–28.
- 2 C. Takahasi, T. Takada, K. Minoura, A. Numata, T. Shingu, K. Kushida, H. Sato, H. Harada, *Osaka University Pharmaceutical Sciences*, **1994**, *36*, 73–80.
- 3 R. J. Capon, *Studies in Natural Products Chemistry, Structure and Chemistry (Part C)*, Atta-ur-Rahman (Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1995**, *15*, 289–326.
- 4 P. Proksch, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **1994**, *134 (51/52)*, 19–20, 23–27, 30–34.
- 5 M.-L. Bourjuet-Kondracki, A. Longeor, R. Morel, M. Guyot, *Int. Immunopharmac.*, **1991**, *13*, 393–399.
- 6 H. S. Radeke, C. A. Digitis, S. D. Brunner, H. L. Snapper, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2823–2831.
- 7 S. Loya, R. Tal, Y. Kashman, A. Hizi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1990**, *34*, 2009–2012.
- 8 J. Swersey, C. Barrows, C. Ireland, *Tetrahedron Letters*, **1991**, *21*, 6687–6690.
- 9 T. Yoon, S. Danishefsky, S. de Gala, *Angewandte Chemie*, **1994**, *106*, 923–925.
- 10 J. M. Oclarit, H. Okada, S. Ohta, K. Kaminura, Y. Yamaoka, T. Lizuka, S. Miyashiro, S. Ikegami, *Microbios*, **1994**, *78*, 7–16.
- 11 P. Proksch, Universität Würzburg, Vortrag an der Universität Bayreuth im Rahmen der GdB im SS 1999.
- 12 B. J. M. Jansen, A. de Groot, *Natural Products Report*, **1991**, 309–318.
- 13 J. D. Conolly, R. A. Hill, „*Dictionary of Terpenoids*“, Chapman & Hall, **1991**, Band I.
- 14 Y. Ohta, N. H. Andersen, C.-B. Liu, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 617–628.
- 15 M. Toyota, Y. Ooiso, T. Kusuyama, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **1994**, *35*, 1263–1265.
- 16 J. Hellou, R. J. Anderson, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1875–1879.
- 17 D. Voet, J. G. Voet, „*Biochemie*“, Verlag Chemie, Weinheim, **1992**.
- 18 M. Belisario, R. Pecce, M. Maturo, S. De Rosa, *Toxicology*, **1994**, *86*, 89–108.
- 19 S. Loya, A. Hizi, *FEBS Letters*, **1990**, *269 (1)*, 131–134.
- 20 K. Oogose, Y. Hafuri, E. Takemori, E. Nakata, Y. Inouye, S. Nakamura, *The Journal of Antibiotics*, **1987**, *40 (12)*, 1779–1781.
- 21 M. Ochi, H. Kotsuki, K. Muraoka, T. Tokoroyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1979**, *52 (2)*, 629–630.

-
- 22 W. Fenical, J. J. Sims, D. Squatrito, R. M. Wing, P. Radlick, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2383-2386.
- 23 M.-N. Dave, T. Kusumi, M. Ishitsuka, T. Iwashita, H. Kakisawa, *Heterocycles*, **1984**, 22 (10), 2301–2307.
- 24 K. Kurata, K. Taniguchi, M. Suzuki, *Phytochemistry*, **1996**, 41, 749–752.
- 25 B. W. Sullivan, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4568-4573.
- 26 <http://perso.wanadoo.fr/pnoel/pages%20honduras3/day30.htm>
- 27 M. Liapis, V. Ragoussis, N. Ragoussis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1985**, I, 815-817.
- 28 J. Schröder, C. Magg, K. Seifert, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 5469–5473.
- 29 J. Schröder, *Dissertation*, Universität Bayreuth, **2000**.
- 30 O. Parkash, *Wiener klinische Wochenschrift*, **1962**, 21, 74920.
- 31 V. Ragoussis, M. Liapis, N. Ragoussis; *J. Chem Soc Perkin Trans. I*, **1987**, 987-992.
- 32 N. Furuichi, T. Hata, H. Soetjipto, M. Kato, S. Katsumura, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8425-8442.
- 33 M. Kato, Y. Tooyama, A. Yoshikoshi; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 50-56.
- 34 L. J. Zakharkin, J. M. Khorlina, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk.*, **1959**, 225.
- 35 V. Paul, Y. Seo, K. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, P. Bergquist, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 1115-1120.
- 36 H. Erhardt, H. A. Baensch; *Meerwasser Atlas*, Band 4; Mergus Verlag; L 1. Auflage; **1998**.
- 37 E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 617.
- 38 A. R. Fersht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5432-5442.
- 39 G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chemie*, **1978**, 90, 602.
- 40 K. Wada, S. Tanaka, S. Marumo, *Agric. Biol. Chem.*, **1983**, 47, 1075-1078.
- 41 M. A. F. Leite, M. H. Sarragiotto, P. M. Imamura, A. J. Marzaioli, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5409-5410.
- 42 W. Pena, J. T. López, M. Cortés, *Synthetic Communications*, **1989**, 16, 2841-2850.
- 43 E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1353-1364.
- 44 C. R. Johnson, C. W. Schroeck, J. R. Shanklin, *J. Am Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7424.
- 45 Z. Shi, R. J. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9614
- 46 E. C. Ashby, S. A. Noding, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4371
- 47 G. Frankel, M. Heinrichs, J. M. Hewitt, B. M. Su, J. M. Geckle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3345.
- 48 E. Weiss, E. A. C. Lucken, *J. Organomet. Chem.*, **1964**, 2, 197.

-
- 49 G. G. Eberhardt, W. A. Butte, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2928.
- 50 D. Herlem, J. Kervagoret, D. Yu, F. Khuong-Huu, A. S. Kende, *Tetrahedron*, **1993**, 19, 607-618.
- 51 A. Streitwieser, C. H. Heathcock, E. M. Kosower, *Organische Chemie*, VCH Verlag, 2. Auflage, **1994**.
- 52 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, **1996**.
- 53 H. Akita, M. Nozawa, H. Shimizu, H. Ohsawa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, (11), 1375-1388.
- 54 N. Hara, A. Mochizuki, A. Tatara, Y. Fujimoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, (11), 1859-1868.
- 55 S. C. Welch, A. S. C. Prakasa Rao, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43 (10), 1957-1961.
- 56 M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42 (23), 3772-3774.
- 57 A. Bernet, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Bayreuth, **2003**.
- 58 V. Snieckus, *Chemical Reviews*, **1990**, 90 (6), 879-933.
- 59 D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.*, **1974**, 107, 847-853.
- 60 A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, M. Cortés, V. Armstrong, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 15181-15208.
- 61 P. G. Willard, C. B. Fryhle, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3731.
- 62 T. G. Bogner, *Methods Carbohydr. Chem. II*, **1963**, 314.
- 63 T. F. Braish, P. L. Fuchs, *Synth. Commun.*, **1986**, 16, 111.
- 64 E. W. Colvin, *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, **1988**, 93.
- 65 E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 809.
- 66 F. M. Dean, J. Goodchild, L. E. Houghton, J. A. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 35, 4153-4159.
- 67 R. Brooks, M. C. Wirtz, M. G. Vetelino, D. M. Rescek, G. F. Woodworth, B. P. Morgan, J.-W. Coe, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9719-9721.
- 68 S. Teitel, J. O'Brien, A. Brossi, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37 (21), 3368-3369.
- 69 M. V. Bhatt, *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 156, 221.
- 70 M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis*, **1983**, 249-282.
- 71 J. S. Buck, F. J. Zimmerman, *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1943**, 549.
- 72 K. Ogura, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3151.
- 73 Y. Quindon, H. E. Morton, C. Yoakim, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3969.
- 74 E.-J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 8031.

-
- 75 A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5635-5650.
- 76 V. J. Mukku, R. A. Edrada, F. J. Schmitz, M. K. Shanks, B. Chaudhuri, D. Fabbro, *Journal of Natural Products*, **2003**, *66* (5).
- 77 T. Laube, *Diplomarbeit*, Universität Bayreuth, **2000**.
- 78 T. Laube, J. Schröder, R. Stehle, K. Seifert, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4299-4309.
- 79 H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart, **1988**.
- 80 H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3128.
- 81 H. Gilman, J. M. Straley, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, **1936**, *55*, 821-834.
- 82 J. F. Normant, G. Cahiez, M. Bourgain, C. Chuit, J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 1656.
- 83 C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chemie*, **2002**, *41* (17), 3263-3265.
- 84 G. W. Ebert, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5280.
- 85 E. C. Ashby, J. J. Lin, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2805.
- 86 E. C. Ashby, A. B. Goel, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2125.
- 87 H. O. House, P. D. Weeks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *97*, 2770-2778.
- 88 K. Mori, M. Komatsu, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1986**, *95*, 771-781.
- 89 H. Akita, M. Nozawa, H. Shimizu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9* (10), 1789-1799.
- 90 P. Djura, D. B. Stierle, B. Sullivan, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1435-1441.
- 91 <http://www2.ccc.uni-erlangen.de/software/corina/index.htm>.
- 92 J. Gasteiger, J. Sadowski, J. Schuur, P. Selzer, L. Steinhauer, V. Steinhauer, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, 1030-1037.
- 93 L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, Z. Szulc, *Synthesis*, **1997**, 521-522.
- 94 Y.-T. Fanchiang, J. C. Thomas, V. D. Neff, J. C. H. Heb, E. S. Gould, *Inorg. Chem.*, **1977**, *16*, 1942.
- 95 I. Matsumoto, K. Tomimoto, *Japan Kokai 73 80570; C. A.*, **1974**, *80*, 108385.
- 96 E. Stahl, „Dünnschichtchromatographie - Ein Laboratoriumshandbuch“, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, **1967**.
- 97 W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43* (14), 2923-2925.
- 98 H. Toshima, H. Oikawa, T. Toyomasu, T. Sassa, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8443-8450.

10. Veröffentlichungen

- 01 **“Total synthesis of yahazunol, zonarone and isozonarone”**
Thorsten Laube, Jörg Schröder, Ralf Stehle and Karlheinz Seifert
Tetrahedron, **2002**, 58, 4299-4309.
- 02 **“Total synthesis of two 12-nordrimanes and the pharmacological active sesquiterpene hydroquinone yahazunol”**
Thorsten Laube, Winfried Beil and Karlheinz Seifert
Tetrahedron, (akzeptiert).

11. Dank

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn

Prof. Dr. Karlheinz Seifert

für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die stete Diskussionsbereitschaft. Besonders danke ich für die Überlassung des interessanten Themengebietes und die uneingeschränkte Freiheit bei dessen Bearbeitung.

Dr. Jörg Schröder danke ich für die umfassende Hilfestellung nicht nur in synthetischen Fragen.

Dr. Katja Dockendorff danke ich für die Aufnahme von NMR- und MS-Spektren.

Dr. Burkhard Matthes danke ich für die Unterstützung bei analytischen Problemen sowie für die Lösung zahlreicher Computerprobleme.

Herrn Andreas Bernet danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Synthese von Sesquiterpenarenen.

Frau Daniela Grote danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren.

Herrn Rüdiger Ulbrich danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die Lösung zahlreicher Computer- und EDV-Probleme.

Frau Petra Gros und *Dr. Kamel Shaker* danke ich für die enorme Bereicherung des Arbeitsklimas.

Außerdem danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für die zahlreichen abendlichen Aktivitäten, durch die ein schöner Ausgleich zur täglichen Forschung geschaffen wurde.

An dieser Stelle möchte ich mich auch herzlich für die engagierte Arbeit meiner zahlreichen Praktikanten bedanken, durch die vielen Fragestellungen nachgegangen werden konnte.

Herrn Michael Glaeßner danke ich für die Aufnahme von Massenspektren.

12. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ferner erkläre ich, dass ich weder an der Universität Bayreuth noch anderweitig versucht habe, eine Dissertation einzureichen oder mich der Doktorprüfung zu unterziehen.

(Thorsten Laube)